

MÜTTERLICHER DIABETES MELLITUS
UND KINDLICHE MISSBILDUNGEN

vorgelegt von

Sabine MINDERER geb. Thomas

Diss. Erlangen
1984

1984 #209



Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg
Kom. Direktor: Prof. Dr. H. Egger

Mütterlicher Diabetes mellitus
und kindliche Mißbildungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

S a b i n e M i n d e r e r geb. T h o m a s

aus Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. B.R. Muck
Korreferent: Prof. Dr. H. Egger

Tag der mündlichen Prüfung: 02.04.1984

1. Allgemeines

2. Biographie und Bibliographie

13

2.1. Leben des Autors

13

2.2. Lebensdaten

13

2.3. Lebensdaten

13

2.4. Lebensdaten

13

2.5. Lebensdaten

13

2.6. Lebensdaten

13

3. Werke des Autors

Meinem Vater gewidmet

14

4. Bibliographie

14

4.1. Bibliographie

14

4.2. Bibliographie

14

4.3. Bibliographie

14

4.4. Bibliographie

14

5. Anmerkungen

15

5.1. Anmerkungen

15

5.1.1. Anmerkungen

15

5.1.2. Anmerkungen

15

5.1.3. Anmerkungen

15

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	6
2. METHODIK UND MATERIAL	11
2.1. Anzahl der Studien	11
2.2. Literaturrecherche	11
2.3. Beobachtungszeitraum	12
2.4. Konzeption der Studien	12
2.5. Untersuchungs- und Kontrollkollektive	12
2.6. Analysekriterien	12
3. KRITIK ZUR METHODIK	16
4. ERGEBNISSE	19
4.1. Mißbildungen	19
4.2. Ursachen	23
4.3. Einzelbeobachtungen	24
4.4. Kollektivuntersuchungen	29
5. DISKUSSION	33
5.1. Sogenannte "Embryopathie" und "Fetopathie" bei mütterlichem Diabetes mellitus	33
5.1.1. Embryopathia diabetica	33
5.1.2. Mißbildungen	42
5.1.3. Diabetes mellitus	46

5.2. Zur Pathogenese	53
5.2.1. Angiopathia diabetica	56
5.2.2. Hypoglykämie	68
5.2.3. Hyperglykämie	78
5.2.4. Orale Antidiabetica	82
5.2.5. Verändertes Genmuster	88
5.2.6. Insulin	90
6. SCHLUßFOLGERUNGEN	94
7. ZUSAMMENFASSUNG	100
8. LITERATURVERZEICHNIS	103
9. LEBENS LAUF	111
10. DANKSAGUNG	112

1. EINLEITUNG

Für die Behandlung des Insulinmangeldiabetes steht Insulin seit 60 Jahren zur Verfügung. Die heute verwendeten gereinigten Insuline von Rind und Schwein - insbesondere aber das moderne Humaninsulin - zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus. Sie werden als Depot- oder Intermediärinsuline angeboten und können eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung ermöglichen. Im diabetischen Koma darf heute kein Diabetiker mehr sterben. Das Schicksal des Diabetikers wird vielmehr durch Sekundärkomplikationen wie Mikro- und Makroangiopathie bestimmt.

In der Vorinsulinära war die Schwangerschaft bei einer Diabetikerin ein seltenes Ereignis. Die Geburt eines lebenden Kindes war geradezu eine medizinische Sensation (Gottlob Bennewitz machte 1824 in Berlin in seiner Dissertation die erste Mitteilung über den positiven Schwangerschaftsausgang einer Diabetikerin (50).

Durch die Normalisierung des Stoffwechsels ist heute die Fertilität der Diabetikerin mit der einer Stoffwechselgesunden gleichzusetzen. Die Gravidität der Diabetikerin gilt als Risikoschwangerschaft. Im wesentlichen kann diese Schwangerschaft durch Stoffwechselentgleisung, erhöhten Insulinbedarf gegen Ende der Tragzeit, Makrosomie und allgemeine Unreife des Kindes sowie protrahierte Hypoglykämie von Mutter und Kind postpartal kompliziert werden. Die gefürchtetste Komplikation im Hinblick auf den Feten ist nach wie vor der intrauterine Fruchttod. (55, 62)

Die Fortschritte in der Diabetologie der letzten 20 Jahre ermöglichten, die Zusammenhänge zwischen Stoffwechselstörung

und den Auswirkungen einer Schwangerschaft auf den Intermediärstoffwechsel besser zu beschreiben und entsprechende Behandlungsschritte vorzunehmen.

Die Pathogenese einer häufigen Komplikation, der sog. Fetopathia diabetica erscheint weitgehend geklärt. Das vermehrte Größenwachstum (overgrowth), besonders im letzten Drittel der Schwangerschaft, wird als fetale Makrosomie bezeichnet. Zur Pathogenese ist folgendes gesichert: Glucose ist plazentagängig. Erhöhte mütterliche Glucosespiegel bewirken eine fetale Hyperglykämie. Das fetale Pankreas vermag auf diesen Glucosereiz durch Hypertrophie der B-Zellen vermehrt Insulin zu sezernieren und hohe Blutzuckerspiegel abzubauen.

Auch ist die Insulinbasalrate höher. Eine gesteigerte Lipogenese ist die Folge und führt zur Ausbildung der fetalen Makrosomie. Ein zu rasches Größen- und Gewichtswachstum für den Zeitraum der Gestation ist klinisch zu beobachten. Die Organreife hinkt diesem Größenwachstum aber hinterher. Bei vorzeitiger Geburt wird das Schicksal des Feten durch die allgemeine Unreife bestimmt. Dies drückt sich in Lungenproblemen, Imbalancen des Glucose- und Elektrolytstoffwechsels und verstärkter Hyperbilirubinämie ohne Konstellation aus. Die pädiatrische Intensivmedizin ermöglicht es aber heute, daß diese Früchte überleben können.

Eine mangelhafte Ausreifung der Plazenta ist bei mütterlicher Hyperglykämie in gleichem Maße wie die fetale Makrosomie ausgeprägt. Kennzeichen einer diabetischen Plazenta sind große, tatzenförmige, ungleich in der Form sich abzeichnende Zotten, die mitten in den Verband kleiner, ausgereifter Zotten eingelagert sind. Möglicherweise ist diese Ausreifungsstörung wie sie auch in Plazenten bei RH-Sensibilisierung zu beobachten ist, durch die mütterliche Hyperglykämie bedingt. Mit fortschreitender Gestation kann es dann zur

Malnutrition und zu fortschreitender Gefährdung des Feten kommen. Am Ende eines derart insuffizienten Leistungsvermögens der Plazenta kann der intrauterine Fruchttod stehen. Diese Vorgänge in der Plazenta scheinen mit Normalisierung des Stoffwechsels reversibel zu sein (64).

Aufgaben der Perinatalmedizin, sowie der Diabetologie sind es, derartige, drohende Gefahren zu erkennen bzw. zu vermeiden.

Auch bei manchen stoffwechselgesunden Frauen scheint sich eine Schwangerschaft diabetogen auszuwirken und die Homöostase für Glucose vorübergehend aufzuheben (Gestationsdiabetes). Eine zentrale Stellung in der Regulation des Insulinhaushaltes nimmt dabei die Plazenta ein. Wie in der Leber gibt es auch in der Plazenta ein System der proteolytischen Inaktivierung von Insulin. In der Spätschwangerschaft fällt diese Zunahme degradierender Enzymaktivitäten mit der Verschlechterung der Glucosetoleranz bei Stoffwechselgesunden und dem Anstieg des Insulinbedarfs bei der Diabetikerin zeitlich zusammen. Die insulindegradierende Kapazität der Plazenta stellt somit einen reproduzierbaren Parameter der Plazentafunktion dar (55).

Die Kenntnisse über derartige Entwicklungen, besonders des Feten bei Diabetikerinnen und die Möglichkeiten der entsprechenden Überwachung und Behandlung haben dazu geführt, daß die perinatale kindliche Mortalität in Behandlungszentren in den letzten Jahren auf Raten um 4 % gesenkt werden konnte (Erlangen 1970 - 1982 : 3 %).

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen über die notwendige Stoffwechselführung (Normoglykämie) in der Schwangerschaft und das Verhindern einer Fetopathia diabetica sind die Fragen

über die Ursachen von Mißbildungen, die bei Kindern diabetischer Mütter anscheinend gehäuft vorkommen, ungeklärt (55). Diese Beobachtung erhöhter Mißbildungsraten führte zu dem Begriff der sogenannten "Embryopathia diabetica", die nicht mit der diabetischen Fetopathie zu verwechseln ist.

Nun entstehen Mißbildungen ganz allgemein ausschließlich im ersten Trimenon während der Organogenese. Im Gegensatz zur Rötelnembryopathie, bei der es sich um ein spezielles Mißbildungssyndrom (Herz-, Augen-, Ohrmißbildungen) definierter Ursache (Virämie) handelt, kann man nicht sagen, daß beim Diabetes ein spezielles Mißbildungssyndrom vorliegt. Es ist naheliegend, die diabetische Stoffwechselstörung ganz allgemein für dieses Ereignis verantwortlich zu machen. Dabei gibt es keine einheitliche Vorstellung, ob ein "Zuviel", ein "Zuwenig" an Glucose, Schwankungen des Blutzuckers oder andere Stoffwechselfparameter zum Zeitpunkt der Organogenese schädigenden Einfluß nehmen. In diesem Zusammenhang muß man auch fragen, ob Insulin u. U. teratogen wirkt.

Aus der Zwillingsforschung ist bekannt, daß der Typ-I-Diabetes nicht in dem Maße vererbt wird, wie noch vor 10 Jahren angenommen. Die Virusgenese wird vordergründig diskutiert. Insofern werden Ärzte heute mehr mit dem Problem Diabetes mellitus und Schwangerschaft konfrontiert. Auf folgende Fragen von Diabetikerinnen bei Planung oder bereits eingetretener Schwangerschaft fallen Antworten schwer: Wie hoch ist das Risiko, ein mißgebildetes Kind zu bekommen? Sind bestimmte Mißbildungen häufiger zu beobachten? Sind sie behandelungsfähig? Können diese Kinder überleben? Welche Vorsorge kann getroffen werden, um dieses Schicksal zu vermeiden? Gibt es Informationen über Ernährungsfragen und Verhaltensweisen, die während der Schwangerschaft zu beachten sind und dadurch die Geburt eines gesunden Kindes sicherer machen?

Auf diese verständlichen Fragen gibt es bisher keineswegs gültige Antworten. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, anhand der in der modernen Literatur mitgeteilten Daten auf folgende Fragen eine Antwort zu finden:

- 1) Welche Noxen kommen für die Entstehung von kindlichen Mißbildungen in Betracht?
- 2) Wie ist die Pathogenese der Mißbildungen?
- 3) Gibt es Organe, die besonders von Mißbildungen betroffen sind?
- 4) Kann man berechtigt von einer "Embryopathia diabetica" sprechen?
- 5) Gibt es anhand der erhobenen Befunde und Daten einen hypothetischen Ansatz, das Risiko einer Mißbildung zu verringern?
- 6) Geben Daten und Ergebnisse einen Hinweis darauf, wie eine mögliche prospektive Studie aufgebaut werden müßte, um zur Klärung der offenen Fragen beizutragen?

2. METHODIK UND MATERIAL

2.1. Anzahl der Studien

Zu dem Problem Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Schwangerschaftsverlauf und Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter und deren mögliche Ursachen wurden 48 Publikationen gelesen, die in den Jahren 1960 - 1982 erschienen. Diese Jahre umfassen einen Zeitraum, in dem die Diabetesforschung große Fortschritte erzielt hat.

2.2. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte unter den Stichworten "Diabetes mellitus", "Schwangerschaft", "Mißbildung", "Insulin" über die Universitäts-Bibliothek Erlangen und die Bibliothek der Universitäts-Frauenklinik Erlangen.

Die Publikationen wurden in folgenden Ländern erstellt: Australien (1), Kanada (1), Dänemark (2), Deutschland (16), Großbritannien (8), Mexiko (1), Norwegen (1), Österreich (2), Schweden (1), Schweiz (5), SW-Afrika (1), USA (9).

10 Arbeiten stammen aus Diabetes- bzw. Stoffwechselzentren, 14 aus Universitäts-Frauenkliniken, 8 aus Universitäts-Kinderkliniken, 16 wurden in anderen Kliniken erstellt, teilweise wurden keine Angaben hierzu gemacht.

2.3. Beobachtungszeitraum

Der gesamte Beobachtungszeitraum aller Arbeiten umfaßt die Jahre 1922 - 1982. Der längste in einer Studie erfaßte Zeitraum beträgt 38 Jahre (1922 - 1960). Angaben zum Beobachtungszeitraum werden in 15 Arbeiten gemacht.

2.4. Konzeption der Studien

Von den 48 Publikationen sind 14 retrospektive, 6 prospektive und 2 experimentelle Studien. In 8 Arbeiten finden sich insgesamt 29 Fallbeschreibungen mit Angaben zum Schwangerschaftsverlauf. In 19 dieser Fallbeschreibungen wird von der Geburt eines mißgebildeten Kindes bei diabetischer Mutter berichtet, in 10 Fällen handelt es sich um Kinder mit einer Fetopathia diabetica. 18 Studien setzen sich ohne zugrundgelegtes Zahlenmaterial mit der Problematik auseinander bzw. zitieren zur Unterstützung ihrer Thesen Zahlen fremder Studien (2).

2.5. Untersuchungs- und Kontrollkollektive

In den Veröffentlichungen finden sich Berichte von 7.550 Diabetikerinnen. Darin wird zu Schwangerschaftsverlauf, Diabetesdauer, Zweitkomplikationen und Stoffwechselverhalten in der Gravidität Stellung genommen. Verschiedene Kontrollgruppen von insgesamt 18.992 Nichtdiabetikerinnen werden gegenübergestellt

2.6. Analysekriterien

Hinsichtlich der eingangs gestellten Fragen wurde eine Analyse der vorgelegten Untersuchungen, insbesondere auch der Einzelfallbeschreibungen, bezüglich der erhobenen Daten, sowie der Diskussion der Ergebnisse vorgenommen.

Hierbei interessierte besonders:

1) Mütterliche Stoffwechselbesonderheiten

- Klassifikation des Diabetes mellitus
(Insulinmangeldiabetes, Typ I, IIa/b, pathologische Glucosetoleranz)
- Dauer des Diabetes
- Manifestationsalter
- Zweitkomplikationen
- Therapie des Diabetes
- Einstellungskriterien (scharfe Einstellung, "Sicherheitshyperglykämie")
- Vorangegangene Schwangerschaften, Fehlgeburten, Frühgeburten, Totgeburten
- Präkonzeptionelle Überwachung
- Perinatale Überwachung

2) Schwangerschaftsverlauf

- Besonderheiten während der Schwangerschaft
- Komplikationen während der Schwangerschaft (Emesis, Gestose, Hydramnion, Blutungen, Frühgeburtsbestrebungen, vorzeitiger Blasensprung, intra-uteriner Fruchttod)
- Stoffwechselführung in der Schwangerschaft, besonders in der Frühgravidität
(Hypoglykämien, Hyperglykämien, Blutzucker Verlauf)
- Therapie des Diabetes in der Schwangerschaft (Insulin, Tabletten, Diät oder Kombinationen)
- Überwachungskriterien während der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon (gemessene Parameter)
- andere Krankheiten während der Schwangerschaft
- Zusatzmedikation (Östrogene, Progesteron, Penicillin)
- Schwangerschaftsdauer

- Management der Geburt (Orientierung an der White-Klassifikation, Sectio caesarea , vorzeitige Entbindung, Entbindung am Termin, Übertragung

3) Schwangerschaftsausgang

- Kindliche Zustandsdiagnostik (Reife/Unreife)
- Makrosomie
- Mißbildungen
- Andere Krankheiten
- Postpartale Behandlungsbedürftigkeit
- Nachuntersuchungen
- Weitere Entwicklung des Kindes
- Weitere Entwicklung des mütterlichen Diabetes
- Insulinbedarf postpartal
- Blutzuckerverhalten des Kindes

Daneben wurde eine Analyse der Publikationen bezüglich der Hypothesen zur Mißbildungsursache durchgeführt.

Weiterhin wurden Aufstellungen gemacht über:

- Arten der Mißbildungen (vgl. 4.1.)
- diskutierte Ursachen der Mißbildungen (vgl. 4.2.)
- Beobachtungen aus Einzelfallschilderungen (vgl. 4.3.)
- Zahlenangaben aus den Kollektivuntersuchungen (vgl. 4.4.)

Zur Interpretation des Zahlenmaterials ist folgendes zu bemerken: Sicher muß angenommen werden, daß es Schwierigkeiten in der Nomenklatur und Unterschiede in der Darstellungsweise der gefundenen Werte gibt. Der Vergleich der erhobenen Daten wird dadurch erschwert. Beispielsweise fassen einige Autoren totgeborene, perinatal verstorbene und nach dem 10. Lebenstag verstorbene Kinder in einer Zahlenangabe zusammen. Andere dagegen liefern eine detaillierte Aufschlüsselung ihrer Zahlen.

Diese Arbeit geht bei der Verarbeitung der Publikationen nach den Richtlinien der WHO vor, um dadurch bestehende Differenzen auszugleichen.

3. KRITIK ZUR METHODIK

Die Diabetesforschung hat in den letzten 20 Jahren bezüglich der Einstellung des Diabetes in der Schwangerschaft wesentliche Neuerungen gebracht. Deshalb wurde zur Beantwortung der Fragen die Literatur dieses Zeitraumes gewählt. Besonderes Augenmerk wird aus folgenden Gründen auf die jüngere Literatur gerichtet.

Die Überprüfung der Stoffwechselstörungen ist durch eine verbesserte Labordiagnostik exakter geworden. Die Bestimmungen neuer, auch relevanter Parameter im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel kamen hinzu (Cholesterin, freie Fettsäuren, Triglyceride durch Bestimmung der Glycerophosphatdehydrogenase). Mit Hilfe des Radioimmunoassays besteht die Möglichkeit der Insulinbestimmung im Blut. Das glykosylierte Hämoglobin wird seit annähernd 5 Jahren bestimmt und läßt eine Aussage über die mittleren Blutzuckerwerte der ca. letzten 100 Tage zu. Verfeinerte Analyseverfahren wurden entwickelt. Die heute verwendeten Insuline sind hochgereinigt und zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus. Humaninsulin steht zur Verfügung.

Dazu kommen neue Erkenntnisse über die Stoffwechselführung während der Schwangerschaft. Erst seit 10 Jahren ist bekannt, daß die früher geforderte "Sicherheitshyperglykämie" in der Frühschwangerschaft vermieden und eine Normoglykämie angestrebt werden muß. Es ist gesichert, daß die Entwicklung einer Fetopathia diabetica durch eine strenge Blutzuckereinstellung verhindert werden kann.

Die technischen Überwachungsmöglichkeiten einer Schwangerschaft sind weiterentwickelt worden. Kardiotokographie,

Ultraschalldiagnostik, Amnioskopie, fetales EKG stehen für die Erkennung intrauteriner Gefährdungen, z.B. durch Plazentainsuffizienz zur Verfügung. Die Östriolbestimmung gibt Auskunft über die fetoplazentare Einheit. Das HPL spiegelt die Plazentafunktion wider.

Es stellt sich die Frage, worin der Vorteil eines Literaturstudiums gegenüber einer prospektiven Studie liegt. Zur Durchführung einer prospektiven Studie bedarf es der Festlegung aussagekräftiger Parameter. Der Gebrauch genau definierter Parameter ermöglicht für künftige prospektive Studien ein einheitliches Vorgehen. Die gleichartig gewonnenen Beobachtungen und Meßwerte schaffen eine bessere Vergleichbarkeit und größere Aussagekraft der Ergebnisse. Eine Interpretation der Daten fällt leichter. Nur derartig erfasste Parameter erfüllen die statistischen Kriterien.

Es ist daher zunächst zu prüfen, ob in den bereits durchgeführten Studien einheitliche und aussagekräftige Parameter zugrunde gelegt wurden. Gegebenenfalls sind weitere Kriterien, die dem heutigen Stand der Erkenntnisse entsprechen zu erarbeiten. Sie müßten sowohl auf Kollektivuntersuchungen als auch auf Einzelfallbeobachtungen angewandt werden können und insbesondere biostatistische Kriterien erfüllen.

Grundlage für die Erarbeitung ist die Analyse der oben genannten Angaben zum mütterlichen Stoffwechselverhalten, Schwangerschaftsverlauf, Schwangerschaftsausgang und Häufigkeit kindlicher Mißbildungen. Gleichzeitig muß der Erhebungszeitraum für die Meßwerte eindeutig festgelegt werden. So muß zum Beispiel bei der Erforschung von Mißbildungsursachen dieser Zeitraum die Phase der Organogenese, d.h. die Zeit zwischen Konzeption und Ende des ersten Trimenon einschließen.

Eine Schwangerschaft wird zudem in den meisten Fällen erst aufgrund der sekundären Amenorrhoe diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Konzeption bereits einige Wochen zurück. Eine prospektive Studie sollte also schon vor einer Konzeption beginnen. Bei gezielter Planung einer Schwangerschaft bei Diabetikerinnen kann der Glucosestoffwechsel schon präkonzeptionell überwacht werden. So kann im Falle einer Mißbildung deren Entstehungsursache möglicherweise eingegrenzt werden, soweit nichtdiabetesbedingte teratogene Noxen auszuschließen sind.

4. ERGEBNISSE

4.1. Mißbildungen

In der beschriebenen Literatur wird über folgende Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter berichtet. Sie wurden nach der Häufigkeit ihrer Beobachtung geordnet und in 7 Mißbildungsgruppen zusammengefaßt (Mißbildungen von ZNS, Skelett, Herz und Gefäßen, Urogenitalsystem, Kopf, endokrinen Organen, Gastrointestinaltrakt).

Mißbildung	Häufigkeit	%
a) ZNS		
insgesamt	63	7,4
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	10	
Anencephalus	9	
Cerebrale Defekte	8	
Caudales Regressionsyndrom	7	
Hydrocephalus	6	
Mongoloismus	5	
Meningozele	4	
Epilepsie	4	
Microcephalus	2	
Gehirnatrophie	1	
Facialisparese	1	
Enzephalomeningozele	1	
Cerebrale Lähmung	1	
Cerebellare Ataxie	1	
Choreaathetose	1	
bilaterale spastische Hemiplegie	1	
Kleinhirnatrophie	1	

Mißbildung	Häufigkeit	%
b) Skelett		
insgesamt	39	4,5
allgemeine, nicht näher		
spezifizierte Skelettmißbildungen	12	
Hypo- und Agenesie der Femora	5	
Spina bifida	5	
Klumpfuß	4	
Hüftgelenkspfanne nicht angelegt	3	
Hexadaktylie	2	
Syn- und Polydaktylie	2	
Blockwirbelbildung von Th IV, V, VI	1	
Agenesie der BWS und LWS unterhalb		
Th VIII und Sacrum	1	
deformierte 5. Zehe	1	
schwere Beinmißbildungen	1	
Syndaktylie	1	
Thorakophagus	1	
c) Herz- und Gefäßmißbildungen		
insgesamt	28	3,2
Herzfehler	21	
Ductus botalli persistens	3	
Aortenhypoplasie	1	
Aortenstenose	1	
Hypoplasie des linken Vorhofs	1	
Pulmonalishypertrophie	1	

Mißbildung	Häufigkeit	%
d) Urogenitalsystem		
insgesamt	20	2,3
Nierenmißbildungen	5	
Hypospadie	4	
Nierenagenesie	3	
Nierenvenenthrombose	3	
bilaterale Hydrozele	1	
Fehlen des Ureters	1	
Fehlen der Blase	1	
Gonadenhyperplasie	1	
Hufeisenniere	1	
e) Kopfmißbildungen		
insgesamt	13	1,5
Mikrognathie	2	
Ohrmuschelmißbildung	2	
präaurikuläre Anhänge	2	
Katarakt	1	
Nasenlochverschluß	1	
Ohraplasie	1	
Ptose	1	
Pierre-Robin-Syndrom	1	
Schwerhörigkeit	1	
Augenmißbildungen, Exo-,		
Esophorie, Strabismus	1	

Mißbildung	Häufigkeit	%
f) Endokrine Organe		
insgesamt	9	1,0
Schilddrüsenhyperplasie	2	
Fehlen der Nebennieren	2	
Leberhypoplasie	2	
Schilddrüsenhypoplasie	1	
Reste einer Unterzungenschilddrüse	1	
Pankreashypoplasie	1	
g) Gastrointestinaltrakt		
insgesamt	7	0,8
Analatresie	2	
Atresie des distalen Drittels des Colon transversum,		
Colon descendes und Rectosigmoid	2	
Oesophago-Tracheale-Fistel	1	
Pylorusstenose	1	
Sigmoidatresie	1	
h) Sonstige		
insgesamt	7	0,8
Embryopathia diabetica	5	
Omphalozele	1	
Pterygium der Ellenbeuge	1	

4.2. Ursachen

Ursachen, die in den einzelnen Arbeiten (Kollektiv- und Einzeluntersuchungen) angeführt wurden. Die folgende Aufstellung zeigt, wie häufig sie genannt wurden und gibt ihren Anteil an der Gesamtzahl der Publikationen (%) an:

Ursache	Häufigkeit	%
Angiopathia diabetica	21	44,7
Hypoglykämie	16	33,3
schlecht eingestellter Diabetes	12	25,0
Dauer und Schwere des Diabetes	10	20,8
Ketoazidotisches Koma	7	14,6
Plazentainsuffizienz	5	10,4
Gestose	5	10,4
Verändertes Genmuster	4	8,3
Insulinkoma	4	8,3
Sulphonylharnstoffe	4	8,3
abnormes intrauterines Milieu	3	6,25
Hyperglykämie	3	6,25
Insulin (von Rind und Schwein)	3	6,25
Hypoxie	3	6,25
Alter der Mutter	2	4,2
Wechselwirkungen zwischen Hypo-, Hyperglykämie, Azidose, Ketoazidose und Gefäßveränderungen in der Plazenta	1	2,1
biologische Veränderungen, die mit dem Diabetes korreliert sind	1	2,1
Ursache unbekannt	4	8,3
keine Stellungnahme	7	14,6

4.3. Zahlenmaterial aus den Einzeluntersuchungen

Die 29 Einzelfallbeschreibungen enthalten folgende Angaben:

- Alter der Mutter zum Zeitpunkt
der Schwangerschaft: 18 - 41 Jahre
- Manifestationsalter: 3 - 40 Jahre
- Diabetesdauer zum Zeitpunkt der
Schwangerschaft (0 = Gestationsdiabetes): 0 - 21 Jahre
In einem Fall unbekannt.
- Prädiabetes zum Zeitpunkt der
Schwangerschaft
(Anzahl Diabetikerinnen): 2
- Gestationsdiabetes
(Anzahl Diabetikerinnen): 1
- Klassifikation nach White:
 - Anzahl Diabetikerinnen der Gruppe A: 2
 - Anzahl Diabetikerinnen der Gruppe B: 0
 - Anzahl Diabetikerinnen der Gruppe C: 2
 - Anzahl Diabetikerinnen der Gruppe D: 8
 - In 17 Fällen keine Angaben.
- Diabetes-Therapie
 - Anzahl insulinpflichtiger Diabetikerinnen: 20
 - Anzahl tablettenpflichtiger Diabetikerinnen: 1
 - Anzahl insulin- und tablettenpflichtiger
Diabetikerinnen: 1
 - Anzahl diätpflichtiger Diabetikerinnen: 2
 - Keine Therapie: 2

- Sekundärkomplikationen:

Hierzu wurden nur Angaben zum Ausprägungsgrad der Retinopathie gemacht

Anzahl Diabetikerinnen mit R I ^o :	4
Anzahl Diabetikerinnen mit R II ^o :	0
Anzahl Diabetikerinnen mit R III ^o :	1
Anzahl Diabetikerinnen mit Retinopathie ohne Angabe zur Ausprägung:	1
keine Angaben hierzu:	22

- Stoffwechsel in der Frühgravidität

Folgende Aufstellung gibt an, mit welchen Parametern die Qualität des Stoffwechsels in der Frühschwangerschaft charakterisiert und welche Meßwerte dazu angegeben wurden. Die "Häufigkeit" bezieht sich auf die Anzahl der Fälle, in denen diese Angaben gemacht wurden.

Parameter	Meßwerte	Häufigkeit
Blutzucker	480 mg %	1
	200 - 300 mg %	1
	127 - 240 mg %	1
Glucose im Harn	50 - 70 g/Tag	1
	20 g/Tag	1
	30 - 70 g/Tag	1
Azetonurie	-	1
Stoffwechselbeschreibung		
"labil"	-	1
"schlecht"	-	2
"mäßig"	-	2
"gut"	-	4

- Geburtshilfliche Anamnese

Die folgenden Ereignisse gingen den beschriebenen Schwangerschaften voraus:

<u>Anamnestisches Ereignis</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>	<u>Häufigkeit des Ereignisses</u>
Fehlgeburten	8	20 (davon in 2 Fällen je 6 Aborte)
Totgeburten	8	13
Neonatal verstorbene Kinder	1	4
Frühgeburten	1	1
lebende gesunde Kinder	21	59
lebende mißgebildete Kinder	1	1
extrauterine Gravidität	1	1
Interruptio (wegen Diabetes)	1	1
Keine Angaben	5	

- Schwangerschaftsanamnese

Folgende Erkrankungen wurden während der beschriebenen Schwangerschaften beobachtet und in den Studien angegeben. Die Angaben zur "Häufigkeit" beziehen sich auf die Anzahl der Schwangerschaften.

<u>Erkrankung</u>	<u>Zeitpunkt der Schwangerschaft</u>	<u>Häufigkeit</u>
Hypoglykämie	Früh-Schwangerschaft	4
Hyperglykämie	-	1
Blutungen	-	2
Vorzeitiger Blasensprung	-	2
Nephropathie + Hypertonie		
+ Albuminurie	gegen Ende	1
Lues	1. SS-Hälfte	1

Erkrankung	Zeitpunkt der Schwangerschaft	Häufigkeit
------------	-------------------------------	------------

Harnwegsinfekt	15. SSW	1
Atemwegsinfekt	-	1
Polyurie, Polydipsie,		
Adynamie	33. SSW	1

- Medikamente

Erwähnt wurden folgende Medikamente, die in der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Medikament	Zeitpunkt der SS	Häufigkeit
------------	------------------	------------

Revonal (2-3 Tabl/Tag)

oder Noludar	während der gesamten SS	1
Sulphonamide	-	1
Penicillin	-	1
Nifurantin	-	1
Östrogen	-	3
Progesteron	-	2
Vitamin E	-	2

- Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt

Die Aufstellung zeigt - soweit angegeben - die Dauer der Schwangerschaften. Die "Häufigkeit" bezieht sich auf die Anzahl der Schwangerschaften.

Gestationsalter (SSW)	Häufigkeit
-----------------------	------------

30	1
32	2

Gestationsalter (SSW) Häufigkeit

34	2
36	12
37	3
40	1

Keine Angaben : in 4 Fällen

- Kindliche Zustandsdiagnostik

Geburtsgewicht:	900 - 5520 g
Anzahl der Kinder > 4000 g :	9
Größe der Kinder:	31 cm - 62 cm
Anzahl der Kinder > 55 cm :	5
Mißbildungen	
Anzahl der mißgebildeten Kinder:	23
davon : Vitium cordis	2
Skelettmißbildungen	16
Multiple, nicht näher	
spezifizierte Mißbildungen	3
Totgeburten:	4
Neonatal verstorbene Kinder:	2
intrauteriner Fruchttod:	2
Kinder mit Zeichen einer	
Fethopatia diabetica:	11
Keine Angaben:	7

4.4. Zahlenmaterial aus den Kollektivuntersuchungen.

Kinder diabetischer Mütter:	11.057
davon nachuntersucht:	481
Mißgebildete Kinder diabetischer Mütter:	1.863 = 16,8 % *1)
davon perinatal verstorben:	923 = 49,5 % *2)
Totgeborene Kinder diabetischer Mütter:	111 = 5,9 %
Perinatal verstorbene:	462 = 24,7 %
Neonatal verstorbene:	101 = 5,4 %
Kinder prädiabetischer Mütter:	550
davon mißgebildet:	13
Kinder von Müttern mit latenten Diabetes (anormaler OGTT):	18
Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes:	13

*1) % der Kinder diabetischer Mütter

*2) % der mißgebildeten Kinder diabetischer Mütter

- Diabetes - Diagnostik

Anzahl der Arbeiten, die Angaben zur Diabetesdiagnostik
machen: 9

<u>Diagnoseverfahren</u>	<u>Anzahl der Arbeiten</u>
--------------------------	----------------------------

OGGT *1)	7
TGGT *2)	2

*1) OGGT = oraler Glucosetoleranztest

*2) TGGT = Triamcinolonglucosetoleranztest

- Diabetes - Therapie

In 3 Publikationen werden zur Diabetestherapie 3 Angaben gemacht:

<u>Therapie</u>	<u>Anzahl der Diabetikerinnen</u>
Insulin	914
Tabletten	13
Diät	30
Keine Therapie	18

- Anzahl mißgebildeter Kinder in Abhängigkeit der White - Klassifikation der Mütter:

<u>White - Gruppe</u>	<u>Anzahl mißgebildeter Kinder</u>
A	28
B	111
C	79
D + F	200

39 Arbeiten machen keine Angaben hierzu.

- Kontrollkollektiv:

Anzahl Kinder nichtdiabetischer Mütter:	16.816
Anzahl Arbeiten, die ein Kontrollkollektiv nennen:	9

- Diabetikerinnen:	7.550
Prädiabetikerinnen:	550
Mütter mit latentem Diabetes:	18
Mütter mit Gestationsdiabetes:	13

- Klassifikation des Diabetes nach WHITE:

<u>White - Klasse</u>	<u>Anzahl Diabetikerinnen</u>
A	985
B	2.331
C	1.532
D + F	2.150

In 33 Arbeiten machten die Autoren keine Angaben hierzu.

- Diabetes - Dauer

zur Diabetes-Dauer machten 3 Arbeiten Angaben:

<u>Diabetes - Dauer</u>	<u>Anzahl Diabetikerinnen</u>
0 - 4 Jahre	1.215
5 - 9 Jahre	739
10 - 14 Jahre	607
15 - 19 Jahre	158
20 - 24 Jahre	332
> 25 Jahre	156

- Angaben zur Stoffwechselqualität in der Frühschwangerschaft
In 4 Arbeiten werden Angaben zur Stoffwechselqualität in der Frühschwangerschaft gemacht:

<u>Stoffwechselqualität</u>	<u>Meßwerte</u>	<u>Anzahl der Arbeiten</u>
"gut"	bis 220 mg %	
"mäßig"	220 - 250 mg %	1
"schlecht"	> 250 mg %	
"ideal"	100-120 mg %	
"tolerabel"	bis 180 mg %	1
"leichter" Diabetes	mit Diät oder kleinen Dosen Insulin gut kontrollierbar	1
"schwerer" Diabetes	Bedarf von 30 - 115 i.E Insulin/d	
"hoher" Blutzucker	200 mg %	
"niedriger" Blutzucker	150 mg %	1

5. DISKUSSION

5.1. Sogenannte "Embryopathie" und "Fetopathie" bei mütterlichem Diabetes mellitus.

5.1.1. "Embryopathia diabetica"

Unter einer Embryopathie versteht man ganz allgemein Schädigungen des Embryos während der Organogenese, vom 15. Tag post conceptionem bis zur 12. Schwangerschaftswoche. Je nach Schweregrad und Zeitpunkt der einwirkenden Noxe als Teratogen bewirkt die Erkrankung des Embryo den intrauterinen Fruchttod als natürliches Regulativ oder hat Mißbildungen bestimmter Organe zur Folge (58).

Den Begriff der Embryopathie muß man scharf trennen von dem der "Fetopathie", der Bezeichnung für Erkrankungen der Frucht nach Beendigung der Embryogenese bis zur Geburt (58). Hierzu zählen beispielsweise dystrophe Kinder, small-for-date-babies als Ausdruck einer Plazentainsuffizienz, der Hydrops universalis bei Rhesus-Erythroblastose und nicht zuletzt die fetale Makrosomie mit cushingoidem Habitus bei mütterlichem Diabetes mellitus. Auch derartig geschädigte Früchte können intrauterin absterben.

Der Begriff "Embryopathia diabetica" läßt ein klassisches Mißbildungssyndrom mit bekannter Ursache und charakteristischer Ausprägung - ähnlich der Rötelnembryopathie - vermuten.

Willi (45) und Amendt (1) sprechen zwar von einer Embryopathia diabetica, räumen aber ein, daß sie variable Erscheinungsformen habe und ihre Ursache unbekannt sei. Willi (45) ist der Meinung, daß die Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter uneinheitlich seien, Herzmißbildungen jedoch vorherrschten. Er beobachtete unter seinen Fällen gehäuft Mißbildungen der Ohrmuscheln und präaurikuläre Anhänge. Amendt (1) unterscheidet bei Neugeborenen diabetischer Mütter zwei Schädigungsgruppen: Die Embryopathia diabetica mit Mißbildungen besonders des Herzens, der Nieren und des Skeletts als führenden Symptomen sowie die Fetopathia diabetica. Beide Autoren stellen fest, daß die Pathogenese der Mißbildungen bzw. das teratogene Agens ein "Geheimnis" sei und das Erscheinungsbild der Mißbildungen variere.

Sowohl Willi (45) als auch Amendt (1) verwenden den Begriff "Embryopathia diabetica". Das Adjektiv "diabetica" kann irreführend sein. Es läßt auf das Vorliegen einer diabetes-spezifischen Embryopathie mit speziellem Mißbildungssyndrom bei definierter Ursache schließen, etwa vergleichbar der Virus-Embryopathie bei Röteln. Da aber vom Autor selbst festgestellt wird, daß weder das teratogene Agens, noch der Mechanismus zur Fehlbildung bekannt seien, wird die Bezeichnung "Embryopathia diabetica" nicht ganz zu Recht gebraucht.

Auch Worm (48) faßt in Anlehnung an einen Vorschlag von Kloos (59) die Mißbildungen der Frucht diabetischer Schwangerer unter der Bezeichnung "Embryopathia diabetica" zusammen. Der Autor meint damit die "während der gesamten Fruchtentwicklung erworbenen, im Erscheinungsbild und Verhalten des Kindes hervortretenden Störungen." Kennzeichnend für die Embryopathia diabetica sei das mißgebildete Kind, das frühreife Kind und schließlich das nach wenigen Stunden "zugrundegehende Neugeborene" (48).

"Embryopathie" und "Fetopathie" werden hier also in gleichem Sinn gebraucht und die jeweils typischen Syndrome (Mißbildungen, Frühreife) nicht näher danach spezifiziert, ob es sich um eine Schädigung der Organogenese oder Fetalperiode handelt. Unter "Embryopathie", die wie oben dargestellt, eine Erkrankung während der Organogenese ist, werden Erkrankungen eingereiht, bei denen es sich um eine Fetopathie, d.h. eine fetale Erkrankung nach abgeschlossener Organogenese handelt. Hierzu gehört z. B. das unreife Kind. Man kann also nicht Störungen der gesamten Fruchtentwicklung einheitlich als "Embryopathia diabetica" bezeichnen.

Mayer (25) analysierte neun Schwangerschaftsverläufe von diabetischen Müttern, um die wichtigsten Formen der "Embryopathia diabetica" herauszustellen. Angaben zum Schwangerschaftsverlauf und zur mütterlichen Stoffwechsellage werden gemacht. Möglicherweise handelte es sich in 5 der 9 Fälle nicht um eine Embryopathia sondern Fetopathia diabetica. Die fünf Kinder wiesen nach Mayer (25) folgende Befunde auf:

1) Ungeklärte Lebensinsuffizienz.

Mayer stellte diese Diagnose bei einem in der 36. Schwangerschaftswoche geborenen Kind, das am fünften Lebenstag überraschend schnell "verfiel" (25) und starb. Die Autopsie war ohne pathologischen Befund und brachte keine Erklärung für den Tod des Kindes.

2) Cushingoid mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung (2x).

Angaben zum Beobachtungszeitraum werden nicht gemacht.

3) Cushingoid mit gestörter körperlicher und geistiger Entwicklung.

Das Kind war mit 1 Jahr deutlich körperlich und geistig retardiert.

- 4) Cushingoid mit Blut- und Fruchtwasseraspiration.
- 5) Cushingoid, chronisches Nichtgedeihen, abszedierende Pneumonie.

Die Pneumonie entwickelte sich im dritten Lebensmonat aus einem post partum aufgetretenen Schnupfen.

Von den übrigen vier Kindern hatten drei ein Vitium cordis, eines multiple Mißbildungen. In keiner der Analysen wurden Blutzuckerprofile beschrieben.

In einem Fall wird der Begriff Embryopathia diabetica zwar eindeutig auf eine Fehlbildung (Vitium cordis) bezogen, die sich im ersten Trimenon manifestiert, aber in einer Eindeutigkeit verwendet, die tatsächlich nicht gegeben ist:

Es wird berichtet von einem Kind mit Vitium cordis congenitum und Hyperbilirubinämie. Es handelt sich demnach um zwei autonome Erkrankungen. Das Vitium cordis ist eine in der Organogenese entstandene Mißbildung. Die Hyperbilirubinämie ist Ausdruck einer enzymatisch bedingten Leberinsuffizienz.

Embryopathie und Fetopathie treten also nebeneinander auf.

Die 39-jährige Mutter hatte bisher 3 gesunde Kinder und eine Fehlgeburt. In den letzten sechs Schwangerschaftswochen

zeigte die Patientin folgende Symptome: Übelkeit, Schwindelanfälle, Blutdruck 180 (ein diastolische Wert wird nicht angegeben), Hitzewallungen, kalte Schweißausbrüche. Über das Gestationsalter des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt werden keine Angaben gemacht. Größe (58 cm) und Gewicht (3950 g) des Kindes lassen eine Geburt am Termin vermuten. In den ersten Lebenswochen hatte das Kind zunehmende Atemstörungen, der Bilirubinwert stieg auf 22,9 mg%, was zu einer Austauschtransfusion Anlaß gab. Auskultatorisch wurde ein lauter werdendes systolisches Herzgeräusch festgestellt. Bei einer Lumbalpunktion entleerte sich Blut. Infolge eines längeren Atemstillstands verstarb das Kind in der 5. Lebenswoche. Die

tatsächliche Todesursache konnte nicht geklärt werden, da die Sektion verweigert wurde. Als mögliche Ursache käme aufgrund des Punktionsbefundes eine Gehirnblutung in Frage. Blutzuckerwerte, die eine Aussage über mögliche Hypoglykämien des Kindes machen könnten, liegen nicht vor. Ebenso fehlen Angaben zur Dauer der Schwangerschaft. Eine Aussage über den Reifegrad des Kindes läßt sich deshalb nicht machen. Einen Zusammenhang zwischen den Atemstörungen des Kindes und einer möglichen Unreife (Größe und Gewicht des Kindes könnten auch auf ein makrosomes, unreifes Kind hinweisen) kann man nur vermuten. Mayer (25) stellte anhand dieses Befundes fest: "Es handelte sich sicher um eine Embryopathia diabetica mit Vitium cordis". Diese Überzeugung veranlaßte ihn, nach dem Tod des Kindes bei der Mutter erstmals den Blutzucker zu bestimmen. Er betrug 280 mg %, was - nach Auffassung des Autors - auf einen Prädiabetes schließen ließ. (Inwieweit hier von einem "Prädiabetes" gesprochen werden kann, wird später genauer erörtert, s.u. 4.1.3.)

Aus dieser Fallbeschreibung könnte man schließen, daß das Zusammentreffen der beschriebenen Befunde bei diesem Kind - Vitium cordis, Atemstörungen, positive Lumbalpunktion, Tod durch Atemstillstand - so charakteristisch für das Kind einer Diabetikerin sei, daß es Anlaß für eine erstmalige Blutzuckerbestimmung bei der Mutter gibt. Die post partum festgestellte Hyperglykämie kann den Autor veranlaßt haben, an das Vorliegen einer Embryopathia diabetica zu denken. Um die Diagnose Embryopathia diabetica zu untermauern, hätte in der Frühgravidität die Diagnose "manifeste Diabetis mellitus" gestellt werden müssen. Nur eindeutige, auf eine diabetische Erkrankung der Mutter zurückzuführende Ereignisse (z.B. Hypoglykämie, hypoglykämisches Koma) während der Zeit der Organogenese könnten im vorliegenden Fall einen Zusammenhang zwischen der kindlichen Mißbildung und dem mütterlichen Dia-

betes wahrscheinlich machen. Offensichtlich war diese Frau aber zu Beginn der Gravidität noch nicht diabetisch. Die postpartale Hyperglykämie läßt vermuten, daß sich im Verlaufe der Gravidität ein Diabetes manifestierte. Dies ist möglich, wird aber häufig erst im letzten Trimenon beobachtet. Die Angaben zum Schwangerschaftsverlauf beziehen sich auf die beiden letzten Schwangerschaftsmonate. Ein Blutdruck von 180 ist ohne den diastol. Wert wenig aussagekräftig. Gleichzeitig traten bei der Patientin Übelkeit und Schwindel auf. Diese Beschwerden lassen am ehesten an eine monosymptomatische Gestose denken (64). Die Ursachen dieses Krankheitsbildes sind bis heute endgültig nicht geklärt. Diabetikerinnen sind besonders gefährdet, eine EPH-Gestose zu entwickeln. Ebenso adipöse Patientinnen, Mehrlingsgraviditäten, Frauen mit prä-existenden Nierenleiden. Die Symptome einer EPH-Gestose deuten also nicht speziell auf das Vorliegen eines Diabetes hin.

Mayer (25) sieht auch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von schweren hypoglykämischen Zuständen der Mutter "zur Zeit der Gastrulation oder auch bei voll ausgebildetem Kind" (48) und der Entwicklung von kindlichen Enzephalopathien. Als teratogenes Agens betrachtet er die resultierende kindliche Hypoxie. Er spricht von einer "Embryopathia hypoglykämica" und stützt sich dabei auf die Beobachtung von 8 Müttern mit schweren Hypoglykämien i.d. Schwangerschaftsanamnese. Diese bekamen insgesamt 7 Kinder, mit schwerer geistiger Retardierung, Krampfleiden und "spastisch-astatischem Syndrom"(25).

Unterstellt man, daß Mayer unter einem "voll ausgebildeten Kind" eine Frucht mit abgeschlossener Organogenese versteht, bezeichnet er sowohl eine Schädigung des Embryos (zur Zeit der Gastrulation) als auch eine Schädigung des Feten als

Embryopathie. Geht man wie Mayer(25) davon aus, daß eine mütterliche Hypoglykämie durch eine resultierende Hypoxie teratogen wirkt, kann man den Begriff "Embryopathia hypoglykämica" berechtigt nur auf hypoxisch bedingte Schäden des Embryos während der Organogenese anwenden. Die beschriebenen Schäden sprechen jedoch für eine kindliche Hypoxie ganz allgemein. Diese kann sowohl im 1. Trimenon als auch postpartal, z.B. als Folge einer protrahierten Hypoglykämie auftreten.

Ein weiteres Beispiel für die unterschiedliche Interpretation des genannten Begriffes "Embryopathia diabetica" findet sich in einer Liste von Diagnosen von 99 totgeborenen und verstorbenen Kindern diabetischer Mütter bei Baumgarten (4).

Im einzelnen zählt er auf:

Infans maceratus	33,3 %
<u>Mißbildungen</u>	16,1 %
Morbus haemorrhagicus neonatorum	14,1 %
Tentoriumriß	12,1 %
Pulmonale hyaline Membranen	11,1 %
Fruchtwasseraspiration	5,1 %
<u>Embryopathia diabetica</u>	4,1 %
Unreife Kinder	2,02%
Aspirationspneumonie	1,01%
Pleuraabszeß	1,01%

"Mißbildungen" und "Embryopathia diabetica" werden getrennt aufgeführt und gewertet. Daraus könnte man schließen, beide Begriffe hätten unterschiedliche Bedeutung. Die Beschreibung der Befunde von Baumgarten (4), die ihn zur Diagnose "Embryopathia diabetica" veranlaßten, bringt eine Erklärung. Sie entspricht der klassischen Beschreibung einer Fetopathia diabetica. Er registrierte: Hyperplasie der Leber, des Pankreas (insbesondere der B-Zellen), der Nebennieren und

aller lymphatischen Organe. Was Baumgarten als Mißbildung registrierte, wird nicht näher erläutert. Genauso interpretiert Gladtko (13) den von Mayer (25) übernommenen Begriff "Embryopathia diabetica". Er beschreibt die Kinder als dick, schlaff, pausbäckig, bezeichnet sie als cushingoid. Im Vergleich dazu Kloos (55) über die Fetopathia diabetica:

".....Makroskopisch sind charakteristisch: das "cushingoide" Aussehen der Kinder, die Makrosomie mit Splanchnomegalie, insbesondere von Leber und Herz,.....". Hier werden für das gleiche Krankheitsbild zwei völlig verschiedene Begriffe verwendet. Über die Folgen dieser unterschiedlichen Auffassungen äußert sich Kuçera (21). Er nennt mögliche Fehlerquellen, die in verschiedenen Untersuchungen zu der angegebenen überhöhten Mißbildungshäufigkeit bei Kindern diabetischer Mütter führen. Unter anderen führt er aus, man spreche von einer diabetischen Embryopathie "ohne diesen Begriff morphologisch zu definieren oder statistisch stützen zu können." Das habe zur Folge, daß man für jede Mißbildung bei dem Kind einer Diabetikerin den Diabetes verantwortlich mache. Auch für die Frage, welche Art von Mißbildungen mit Diabetes mellitus korreliert sind, fehle es an statistischen Daten und morphologischen Kriterien. Er fordert "eine weitere Sammlung detaillierter morphologischer Befunde bei mißgebildeten Kindern im Zusammenhang mit Daten über Dauer, Schwere und Komplikationen des Diabetes der Mutter, besonders in der Frühschwangerschaft."

Als ein spezielles Syndrom bei Kindern diabetischer Mütter bezeichnet Kuçera (21) nur bestimmte Skelettmißbildungen - das "caudale Regressionssyndrom" - deren Morphologie er analysiert hat. Aber auch hier stellt er den Diabetes als Ursache in Frage: "Die Korrelation zum Diabetes besagt nicht, daß der Diabetes oder seine Behandlung die Ursache sind. Vielleicht sind Gefäßveränderungen entscheidend wie sie zwar

gehäuft bei Diabetes vorkommen, aber auch unabhängig davon. Es gibt keinen sicheren Anhalt für die Beteiligung genetischer Ursachen oder bekannter exogener Faktoren." Das Gesagte deckt sich mit einer Bemerkung von Pettersson (35). Darin heißt es, daß es keine spezifischen, für die Embryopathia diabetica charakteristischen Mißbildungen gäbe, wenngleich ZNS-, Herz- und Skelettanomalien vorherrschten. Es stehe noch immer nicht fest, welche Auswirkung dieser Stoffwechselerkrankung verantwortlich für die kindliche Mißbildung sei. Pettersson (35) stellt fest, daß sowohl Ursache, als auch Art der Mißbildung bei Kindern diabetischer Mütter unbekannt seien. Von einer Embryopathia diabetica spricht er nicht. Es wird auch keine andere Bezeichnung für eine durch Diabetes mellitus hervorgerufene Mißbildung angeboten. Manche Autoren äußern sich kritisch zum Begriff "Embryopathia diabetica". Sie versehen ihm mit Fragezeichen.

Für die Klärung dieses Begriffes müßte von jeder Diabetikerin ein genaues Protokoll über den Verlauf der Frühschwangerschaft mit Aufzeichnungen über das Auftreten von diabetesbedingten Komplikationen wie: Hyperglykämien, Hypoglykämien, die Entwicklung einer Retinopathie oder Nephropathie geführt werden. Daneben müßten alle diabetesunabhängigen anamnестischen Daten, z.B. Alter der Mutter, andere, schon vor der Schwangerschaft bestehende Erkrankungen der Mutter (Hypertonie, Erbkrankheiten, Suchtkrankheiten), in der Schwangerschaft aufgetretene Krankheiten (Infektionen, Gestose, Blutungen) und die Anamnese des Vaters (Alter, Erkrankungen) registriert werden. Die Dokumentation aller diabetespezifischen und -unspezifischen Daten der Eltern könnte verhindern, daß die Mißbildung des Kindes einer Diabetikerin automatisch mit dieser Stoffwechselerkrankung in Zusammenhang gebracht würde, ohne mögliche andere Ursachen in Betracht zu ziehen (z.B. Alter der Eltern).

Diesen Aufzeichnungen müßte der genaue morphologische Befund des mißgebildeten Kindes gegenüber gestellt werden. Die Art der Mißbildung ließe Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Einwirkung einer schädigenden Noxe zu. Anhand der detaillierten Schwangerschaftsanamnese könnte rekonstruiert werden, welches Ereignis der Frühschwangerschaft für den kindlichen Schaden verantwortlich zu machen sei. Mit einer Vielzahl solcher Gegenüberstellungen könnten eindeutigere Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus, Mißbildungsursachen und Mißbildungsarten hergestellt werden, so daß berechtigt von einer Embryopathia diabetica gesprochen werden könnte.

5.1.2. Mißbildungen

Wann spricht man von Mißbildung?

Nur vier Arbeiten, die von Pedersen (34), Comess (15 et al.), Soler (40 et al.) und Drew (7 et al.) gehen näher auf den Begriff der Mißbildung ein, 3 (Pedersen, Comess, Drew) davon bringen eine Definition, Soler beschreibt keine eigene, sondern übernimmt die von Pedersen. Die ausführlichste Definition findet man bei Pedersen (34), der von einer morphologischen und zeitlichen Einteilung ausgeht. Er definiert die Zeit, in der eine Mißbildung offensichtlich werden muß (Pedersen: die ersten 10 Tage der Neonatalzeit) und die diagnostischen Hilfsmittel zur Aufdeckung von Mißbildungen (Pedersen: klinische Untersuchung, Röntgenuntersuchung). Je nach Schwere der Mißbildung teilt er ein in "kleine" Mißbildungen (z.B. Poly-oder Syndaktylie) und "große" Mißbildungen, d.h. Anomalien, die mit dem Leben über die ersten 10 Tage hinaus nicht vereinbar sind, bzw. große operative Eingriffe

innerhalb der ersten 6 Monate erfordern (z.B. Herzoperation). Drew (7 et al.) zieht neben morphologischen auch funktionelle Kriterien heran. Ebenso wie Pedersen (34), unterscheidet er "große" und "kleine" Mißbildungen, je nachdem inwieweit sie für Mortalität und Morbidität des Kindes verantwortlich sind, d.h. lebenswichtige Funktionen des Kindes außer Kraft setzen. Er untersuchte nur neugeborene Kinder.

Ganz im Gegensatz zu diesen beiden Arbeiten stehen die Untersuchungen, die auch Mißbildungen in ihr Datenmaterial mit einbeziehen, die erst lange nach der Geburt, manchmal viele Jahre später offensichtlich wurden (23 et al., 2 et al.). Dabei wurde nicht nur von der sichtbaren Morphologie - wie bei Pedersen (33 et al.) - ausgegangen, sondern es wurden auch solche Fehlbildungen registriert, die erst durch invasive diagnostische Methoden erkannt werden konnten.

Diese Differenzen in der Definition des Begriffes "Mißbildung" führen zwangsläufig zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die individuellen Interpretationen machen eine Vergleichbarkeit der Mißbildungsraten verschiedener Studien schwer. Die Registrierung kleiner Normvarianten als Mißbildung innerhalb einer Studie führt zwangsläufig zu höheren Mißbildungsraten als eine Studie, die nach Pedersens (33) Definition vorgeht und nur grobe Anomalien registriert. Gleiches gilt für den Zeitraum, in dem die Mißbildung diagnostiziert wird. Manche Fehlbildungen werden erst lange nach der Geburt als solche erkennbar. Eine Untersuchung im Rahmen einer längeren Verlaufsbeobachtung würde diese Mißbildung miterfassen und zu einer höheren Rate gelangen als eine Untersuchung, die nur den Zeitraum gleich nach der Geburt erfaßten (z.B. wie Pedersen (33) die ersten zehn Lebenstage).

Ein Vergleich der Mißbildungshäufigkeiten, die in den Publikationen angegeben werden, macht diese Diskrepanzen offensichtlich. Es ergibt sich eine Spannweite von 16,6 % bei Amendt (2 et al.) und 6,4 % bei Pedersen (33 et al.).

Von einigen Autoren wird die Uneinheitlichkeit, mit der dieser Begriff ausgelegt wird, selbst angesprochen. Navarrete (29 et al.) führt aus, daß er zum Zwecke einer Studie Aufzeichnungen über Mißbildungen Kinder diabetischer Mütter nicht ohne weiteres vergleichen konnte, da unzweifelhaft Differenzen bezüglich der Interpretation des Begriffs "Mißbildung" bestanden. Ähnliches bemerkte Comess (5 et al.). Er hat Berichte über mißgebildete Kinder ausgewertet und festgestellt, daß die Häufigkeit der Anomalien teilweise deshalb variierte, weil es an einer generell anwendbaren Definition oder Bewertung von congenitalen Entwicklungsstörungen mangelte. Einige Untersucher hatten nur ihre Häufigkeit bei gestorbenen Kindern bestimmt, während andere auch lebende Neugeborene oder ältere Kinder in ihre Untersuchungen mit einbezogen.

Zu fordern wäre folglich einerseits eine Abgrenzung, welche morphologischen und funktionellen Anomalien des Kindes als Mißbildung betrachtet und registriert werden. Andererseits müßte der Zeitraum, den die Studie umfaßt, festgelegt werden. Genaue Unterscheidungen zwischen einer nur die Neonatalperiode umfassenden Studie und einem Beobachtungsverlauf über mehrere Jahre hinweg müßten getroffen werden.

Auch Pedersen (34) bekräftigt in einer neueren Arbeit die Forderung nach einer exakten Begriffsdefinition: "Eine einheitliche Definition signifikanter Mißbildungen muß eingeführt und der Prozentsatz postmortaler Untersuchungen festgestellt werden." An einem extremen Beispiel zeigt er die Fol-

gen einer individuellen Interpretation des Wortes "Mißbildung" auf: White (1952) kam in einer Untersuchung zu dem Ergebnis, daß 80 % aller Kinder diabetischer Mütter congenitale Mißbildungen hätten. Dabei hatte sie jeden noch so kleinen Fehler registriert, der bei den Kindern bis zu ihrem 20. Lebensjahr auftraten.

Als Feststellungszeitpunkt der Mißbildungen bietet sich die Geburt an. Nur wenige Untersucher haben Gelegenheit, die Entwicklung des Kindes über einen größeren Zeitraum zu beobachten. Des weiteren könnte bei einer erstmaligen Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt nicht in jedem Falle sichergestellt werden, daß die dann festgestellte Anomalie ausschließlich congenital ist. Ein Abstellen auf den Geburtszeitpunkt, gewährleistet auch, daß bei einer kindlichen Mißbildung unmittelbar auf die mütterlichen Befunde (z.B. Schwangerschaftsverlauf, Blutzuckerwerte, Blutzuckerverhalten während der Schwangerschaft, Geburtsverlauf, Komplikationen bei der Geburt) zurückgegriffen werden könnte. Nach Jahren sind diese Zusammenhänge (kindlicher Befund - mütterlicher Befund) oft nur noch schwer zu rekonstruieren.

5.1.3. Diabetes mellitus

Die WHO definiert den Diabetes mellitus folgendermaßen (58):

Angaben zu den Nüchternblutzuckerwerten:

- normal : < 100 mg % Blutglucose
- fraglich pathologisch : 100 - 130 mg % Blutglucose
- pathologisch : > 130 mg % Blutglucose

Angaben zu den postprandialen 2-Stunden Werten:

- normal : < 120 mg % Blutglucose
- fraglich pathologisch : 120 - 150 mg % Blutglucose
- pathologisch : > 150 mg % Blutglucose

Daneben gibt es die von der WHO festgelegte klinische Nomenklatur des Diabetes mellitus. Sie unterscheidet folgende Typen (aus: Diabetes 28, 1039, 1979):

- Typ I = insulinabhängiger Diabetes mellitus
- Typ II = insulinunabhängiger Diabetes mellitus
 - IIa = mit Adipositas, insulinbedürftig
 - IIb = ohne Adipositas, Therapie mit Sulphonylharnstoffen oder Diät
 - IIc = Diabetes assoziiert mit anderen Krankheiten und Syndromen
- Typ III = Gestationsdiabetes.

Ein Gestationsdiabetes ist ein in der Gravidität manifestierter temporärer Diabetes (52). Die Entwicklung des Gestationsdiabetes nach der Schwangerschaft ist unbestimmt. Er kann zurückkehren in ein Diabetesvorstadium (siehe unten), aus dem sich später nach unbestimmter Zeit (Monate, Jahre) wieder ein manifester Diabetes entwickeln kann. Ebenso ist es möglich, daß der während der Schwangerschaft manifest gewordene Diabetes nach der Entbindung bestehen bleibt. Die Behandlung des Gestationsdiabetes sollte mit Insulin erfolgen.

Folgende Diabetes-Stadien wurde bisher laut WHO unterschieden (51):

- Prädiabetes (= potentieller Diabetes): Nur anamnestisch zu vermuten. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist trotz normaler Glucosetoleranz wahrscheinlich bei Diabetikern in der Familie, Disposition durch Alter und Übergewicht, Schwangerschaftsanamnese (übergewichtige Kinder > 4500 g, intrauteriner Fruchttod, Totgeburt, Hydramnion), Störungen des Kreislauf- und Nervensystems.
- Latenter Diabetes: Pathologische Glucosebelastungsreaktion, die nur (zeitweise) unter Belastung mit diabetogenen Noxen zu Tage tritt (Stress, Infekte, Gravidität, Belastungstests).
- Subklinischer Diabetes (heute: pathologische Glucosetoleranz): Zustand dauernder pathologischer Glucosetoleranz (bei noch normalem Nüchternblutzucker).
- Manifester Diabetes: Hyperglykämie und Glucosurie ständig auch ohne Belastung.

Daneben gibt es eine Klassifikation schwangerer Diabetikerinnen. Sie bietet Anhaltspunkte für die Terminierung der Geburt (58):

- A = Kohlenhydrattoleranzstörung
- B = Auftreten des Diabetes nach dem 20. Lebensjahr oder Dauer unter 10 Jahren
- C = Auftreten des Diabetes zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr oder Dauer 10 - 19 Jahre
- D = Auftreten des Diabetes vor dem 10. Lebensjahr oder Dauer über 20 Jahre oder diabetische Retinopathie
- E = Arteriosklerose der Beckenarterien
- F = Diabetische Nephropathie

In der Literatur finden sich folgende Definitionen: Durch Navarrete (30 et al.) sind zwei Nüchternblutzucker $> 120 \text{ mg \%}$ (venös) bzw. $> 140 \text{ mg \%}$ (venös) postprandial "diabetisch".

Comess (5 et al.) teilt folgendermaßen ein:

- nichtdiabetisch : $< 140 \text{ mg \%}$ (Plasma)
- unentschieden : $140 - 159 \text{ mg \%}$
- diabetisch : $\geq 160 \text{ mg \%}$

Dies sind alles postprandiale 2-Stunden-Werte.

Teuscher (42) meint hierzu, daß die zu strengen Kriterien Navarretes noch nicht als sicher diabetisch gelten und dadurch eine zu große Zahl von schwangeren Patientinnen als Diabetikerinnen registriert wurde. Dadurch werden zu häufig

kindliche Mißbildungen auf einen mütterlichen Diabetes zurückgeführt. Verwende man - so Teuscher (42) - die Zahlen von Comess (5 et al.) für die Definition des Diabetes, so sei die Zahl der Diabetikerinnen nach Navarrete (29 et al.) um 60% reduziert. Diese Tatsache lasse vermuten, daß das Problem (d.h. die Beziehung zwischen mütterlicher Glucosestoffwechselstörung und kindlichen Mißbildungen) im Grunde in der Definition läge. Teuscher (42) fordert daher generell anerkannte genaue Blutzuckerwerte, die die Definition des Diabetes vereinheitlichen.

Die Kritik Teuschers (42) an den Werten Navarretes (29 et al.) kann nicht ganz nachvollzogen werden. Im Vergleich mit den Zahlen der WHO, die, wie erwähnt, einen Nüchternblutzucker von $> 130 \text{ mg } \%$ und einen postprandialen Blutzucker $> 150 \text{ mg } \%$ als "diabetisch" bezeichnet, sind Navarretes Blutzuckerwerte keine zu strengen Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus. In einer Schwangerschaft ist eine strenge Bewertung des Blutzuckers wichtig. Schon bei gesunden Frauen nimmt in dieser Zeit die orale Glucosetoleranz ab. Umso leichter können unter diesen Bedingungen schon vorgeschädigte B-Zellen entgleisen. Bis dahin unentdeckte Diabetesvorstadien können unter dem Einfluß einer Schwangerschaft so gut wie sonst nie erfaßt werden. Dies sollte so früh wie möglich geschehen, um rechtzeitig eine entsprechende Behandlung und Überwachung der Schwangerschaft beginnen zu können. Dennoch kommt durch Teuschers Kritik zum Ausdruck, daß in der Literatur keine einheitliche Meinung zur Definition des Diabetes mellitus zugrunde gelegt wird. Würden in jeder Studie wie bei Navarrete (30) und Comess (5 et al.) die Kriterien genannt, nach denen das Untersuchungskollektiv erstellt wurde, könnte man bei der Interpretation der Ergebnisse die unterschiedlichen Bewertungen berücksichtigen. In der Literatur nennen nur drei Arbeiten (Comess 5 et al.,

Drew 7 et al., Navarrete 30 et al.) die angewandten Blutzuckergrenzwerte. In den anderen Studien bleibt offen, wie diese Grenzen festgelegt werden.

In neuerer Zeit steht die oben dargestellte Einteilung des Diabetes in einem Typ I (= insulinabhängiger Diabetes) und einen Typ II (= insulinunabhängiger Diabetes) als Vereinheitlichung zur Verfügung. Entscheiden ist die Therapie.

Unklarheiten bestehen auch über die Bedeutung eines "Prädiabetes". Dieser umfaßt die Zeit von der Konzeption bis zum Auftreten einer durch Belastungstests erkennbaren Verminderung der Glucosetoleranz (52). Dieses Stadium hat keine klinische Bedeutung und kann nur retrospektiv diagnostiziert werden.

In der Literatur wird der Begriff auch anders definiert: Mayer (25) stellt fest, daß die Embryopathien bei Kindern diabetischer Mütter "ausschließlich durch die diabetische Stoffwechselstörung der Mutter" zustande kämen. Dazu berichtet er unter anderem von einer 39-jährigen Patientin. Dieser Fall wurde bereits an anderer Stelle erwähnt (s.o. unter 4.1.1.). Das Kind dieser Patientin wies einen Herzfehler und eine Hyperbilirubinämie auf. Nach dem Tod des Kindes wurde bei der Mutter der Blutzucker bestimmt. Er betrug 280 mg %, ein Wert, der vom Autor als "Prädiabetes" bezeichnet wurde. Ob es sich um einen Nüchternblutzucker oder einen postprandialen Blutzucker handelt, wird nicht erwähnt. Dieser Blutzucker ist aber auf jeden Fall eindeutig pathologisch. Ein Prädiabetes ist eine klinisch nicht faßbare Vorstufe eines latenten Diabetes. Hier sollte man eher an einen manifesten Diabetes denken, der sich während der Schwangerschaft aus einem Prädiabetes entwickelt hat. Auch einen Gestationsdiabetes muß man in Erwägung ziehen. Informationen über das Stoff-

wechselverhalten während der Schwangerschaft, die Klarheit bringen könnten, liegen nicht vor.

In einem weiteren Fall berichtet Mayer (25) von einer 30-jährigen Patientin, die nach sechs Fehlgeburten zum siebten Mal schwanger war. Es kam aufgrund eines vorzeitigen Blasen-sprungs 4 Wochen vor dem errechneten Termin zur Geburt eines 2700 g schweren und 50 cm großen Kindes. Nachdem es zunächst gut gedieh, verfiel es plötzlich und starb wenige Tage nach der Geburt, ohne daß ein krankhafter Befund erhoben werden konnte. Auch die Sektion brachte keine Klarheit. Daraufhin wurde bei der Mutter ein Blutzuckerbelastungstest durchgeführt. Dieser ergab "einen typischen Befund für einen Prädiabetes" (45). Offen bleibt, wie die Blutzuckerbelastung ausfiel. Aus diesen Angaben ergeben sich Zweifel, ob hier überhaupt ein Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod und einer diabetischen Stoffwechsellage der Mutter hergestellt werden kann. Nachdem während der gesamten Schwangerschaft offensichtlich kein spezielles Augenmerk auf den mütterlichen Stoffwechsel gelegt wurde und keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten, erscheint es nicht plausibel, die "diabetische Stoffwechselstörung der Mutter" (45) für den Tod des Kindes verantwortlich zu machen.

Im erstgenannten Fall war eine einfache Blutzuckerbestimmung bereits pathologisch. Im zweiten Fall mußte offensichtlich erst ein Blutzuckerbelastungstest, ein feineres diagnostisches Verfahren, angewendet werden, um einen pathologischen Blutzuckerwert zu finden. Dies entspricht dem Unterschied zwischen manifestem Diabetes und latentem Diabetes. Mayer (45) bezeichnet beide Veränderungen des Glucosestoffwechsels als Prädiabetes.

Obwohl der Autor selbst betont, daß er mit seinen Fällen einen Beitrag zur Erforschung der Ursachen von Mißbildungen

bei Kindern diabetischer Mütter liefern will, grenzt er die Diabetesstadien nicht genau ab und macht nur eine Blutzuckerangabe (280 mg %). Auch Angaben zum Stoffwechselverhalten während der Frühschwangerschaft fehlen. Dagegen könnte nur eine Fülle solcher Informationen die Zuordnung bestimmter Ereignisse im Verlauf der Frühschwangerschaft (Blutzuckerschwankungen, Hypoglykämien, Neuauftreten eines Diabetes mellitus, Entwicklung eines Gestationsdiabetes) zu einer Häufung von Mißbildungen ermöglichen. Jedes Diabetesstadium hat seine charakteristischen Merkmale (Prädiabetes: keine klinischen Folgen, keine Zweitkomplikationen; manifester Diabetes: eventuell Vorhandensein von Zweitkomplikationen mit Auswirkungen auf die Fruchtanlage; Gestationsdiabetes: eventuell schon vorgeschädigte B-Zellen, z.T. nur kurzfristige Manifestation mit Remission post partum), die ebenfalls aufschlußreich sein können bei der Suche nach den Mißbildungsursachen.

5.2. Zur Pathogenese

Es erscheint sinnvoll, Einzelursachen, die kausal verknüpft sind, einander zuzuordnen und innerhalb des ursächlichen Zusammenhangs zu untersuchen.

So besteht zum Beispiel eine Abhängigkeit der am häufigsten diskutierten Ursache "Angiopathia diabetica" mit ihren diagnostisch bedeutsamen Erscheinungsformen Retinopathia diabetica und diabetische Nephropathie von den Parametern "Dauer", "Schwere" und "Qualität der Einstellung" des Grundleidens Diabetes mellitus (55), die ihrerseits als Mißbildungsursachen in Betracht gezogen werden. Die Angiopathie wiederum betrifft auch die Gefäße von Uterus und Plazenta und stört damit die Entwicklung der Frucht. Diese Ursachen werden daher im Rahmen der Kausalkette "Angiopathia diabetica" besprochen (s. unter 4.2.1.).

Auch die als Ursache in Frage kommende "Hypoglykämie" ist zentraler Bestandteil in einer weiteren zu untersuchenden Ursachenkette (s. unter 4.2.2.). Die Hypoglykämie ist Ausdruck eines relativen Insulinüberschusses. Ihr Auftreten hängt mit der Stoffwechseleinstellung zusammen. Extremste Folge einer Hypoglykämie ist das hypoglykämische Koma. Dazu zählt auch das als eigenständige Mißbildungsursache diskutierte "Insulinkoma". Hierbei ist nicht das Insulin selbst als chemische Substanz gemeint, sondern der durch diesen Stoff erzeugte Glukosemangel, der zu einem Energie- und Sauerstoffdefizit führt. Die resultierende kindliche "Hypoxie" kommt dabei als mißbildungserzeugend in Betracht (55).

Schließlich ist der Ursachenkomplex um die Hyperglykämie zusammenzufassen. Die Hyperglykämie hängt ab von der Diabeseinstellung und beruht auf einem relativen Insulinmangel.

Sie kann - falls keine Therapie erfolgt - zu einem hyperglykämischen oder "ketoazidotischen Koma" führen, das als Mißbildungsursache noch häufiger angenommen wird, als die Hyperglykämie als solche. Grundlage für den Gedanken, daß eine Hypoglykämie teratogen wirken könnte, ist das überzufällig häufig beobachtete Zusammentreffen von mütterlichem Diabetes und kindlichen Mißbildungen. Es wird nicht deutlich, welche mißbildungserzeugenden Mechanismen die Autoren dem ketoazidotischen Koma zugrunde legen. Folge eines ketoazidotischen Komats ist - durch die anfallenden Ketonkörper - eine metabolische Azidose.

Soweit sich die diskutierten Ursachen nicht in eine der beschriebenen Kausalketten einordnen lassen, werden sie gesondert untersucht. Dies gilt insbesondere für die Ursachen "Sulphonylharnstoffe" (s. unter 4.2.4.), "verändertes Genmuster" (s. unter 4.2.5.), "Insulinqualität" (s. unter 4.2.6.) und "Blutzuckerschwankungen" (s. unter 4.2.7.).

Einige diskutierte Ursachen sind von vornherein nicht geeignet, weitere Rückschlüsse auf die Pathogenese der Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter zuzulassen, da sie nicht speziell auf den Diabetes zurückzuführen sind. So ist weder das Alter der Mutter, noch die EPH-Gestose, noch die Plazentainsuffizienz für Diabetes mellitus spezifisch:

Das Alter der Mutter kann unabhängig vom Diabetes genetische Veränderungen und als deren Folge Mißbildungen hervorrufen. Die EPH-Gestose oder "Spät"-Gestose (im Gegensatz zur "Früh"-Gestose, der Hyperemesis gravidarum) ist ein Symptomenkomplex aus Ödemen, Proteinurie und Hypertonie. Als pathologisches Substrat vermutet man einen generalisierten Gefäßspasmus (Vasokonstriktion), der auch die Gefäße von Uterus und Plazenta betrifft. Daraus könnte sich eine Sauerstoffun-

terversorgung der Frucht ergeben und eine Fehlbildung induziert werden. Eine EPH-Gestose tritt bei einer Diabetikerin bis zu 20 mal häufiger auf, als bei einer Nichtdiabetikerin (20-40%), wird aber auch bei Hydramnion, jungen Erstgebärenden und Mehrlingsschwangerschaften gehäuft beobachtet und ist demnach nicht spezifisch mit dem Diabetes mellitus korreliert. Viel entscheidender ist aber, daß sie sich erst nach Abschluß der Organogenese, in der 2. Schwangerschaftshälfte entwickelt, also auf die Organentwicklung keinen Einfluß haben kann.

Auch die Plazentainsuffizienz ist nicht spezifisch mit dem Diabetes korreliert. Unter einer Plazentainsuffizienz versteht man "vollständiges oder teilweises Unvermögen der Plazenta, den für eine regelrechte Entwicklung und Ernährung des Kindes notwendigen maternoplazentofetalen Gas- und Stoffaustausch adäquat zu gewährleisten" (59). Eine solche Diskrepanz von Angebot der Plazenta und Nachfrage des Kindes wirkt sich aber erst mit fortschreitender Schwangerschaft aus (60), wenn das Kind größer wird und die Plazenta den wachsenden Anforderungen des Fetus durch Steigerung ihrer wachsenden Kapazität nicht gerecht werden kann.

Die als mögliche Ursachen erwähnten "Wechselwirkungen zwischen Hypoglykämie, Hyperglykämie, Azidose, Ketoazidose und Gefäßveränderungen in der Plazenta", sowie "abnormes intrauterines Milieu" überschneiden sich in ihrer allgemeinen Form mit den obengenannten Ursachen. Sie besitzen keine eigene Aussagekraft und machen die unklaren Vorstellungen zur Mißbildungspathogenese bei Kindern diabetischer Mütter deutlich. Das wechselseitige Auftreten von Hypoglykämie, Hyperglykämie und Azidose läßt einen schlecht eingestellten Glukosestoffwechsel vermuten. Jedes einzelne dieser Symptome hat möglicherweise eine teratogene Wirkung und sollte deshalb

zunächst differenziert betrachtet werden. Stellt sich dabei heraus, daß sie alleine keine Mißbildungen hervorbringen, kann man dann vermuten, daß nicht Einzelursachen verantwortlich sind, sondern deren Kombination miteinander.

5.2.1. Angiopathia diabetica

Die Angiopathia diabetica wird von 45 % der Autoren als mögliche Ursache von Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter erwogen.

Man unterscheidet die diabetische Makroangiopathie von der Mikroangiopathie. Die Erscheinungsformen der für den Diabetes typischen Mikroangiopathie sind Retinopathie, Glomerulosklerose, Gangrän und Neuropathie. Es ist jedoch davon auszugehen, daß die Schädigung der kleinen Gefäße - wenn auch in unterschiedlicher Ausbildung - generalisiert auftritt. Charakteristische Veränderungen wurden auch an der Plazenta nachgewiesen. (vgl. Stary, zitiert in Mehnert (59)). Die pathologischen Veränderungen der Mikroangiopathie finden sich in der terminalen Strombahn. Es kommt zu Ablagerungen und hyalinen subendothelialen Veränderungen, besonders in der Media oder Adventitia. Dazu kommen Proliferation des Endothels und Basalmembranverdickung, als Folge davon hochgradige Einengung der Lumina und Gefäßverschlüsse (59).

In der Literatur wird folgender Pathomechanismus vermutet: Die Angiopathia diabetica betrifft auch die uterinen und plazentaren Gefäße der Mutter. Wandverdickung und Lumeneinengung der Gefäße durch sogenannte hyperplastische Arteriosklerose (49) bis zum völligen Gefäßverschluß, führen zu einer myometralen und plazentaren Verminderung der Durchflußgröße, die eine teratogenetisch wirksame Sauerstoffmangelversorgung der Frucht zur Folge hat. Nähere Erläuterungen

zu dem genauen pathogenetischen, mißbildungsauslösenden Mechanismus und Vermutungen über den eigentlichen Verursacher der Mißbildungen liegen in der Literatur nicht vor.

Vielmehr stützt sich die Vorstellung, daß ein Zusammenhang zwischen mütterlichen Gefäßschäden und kindlichen Mißbildungen besteht, zu einem großen Teil auf rein statistische Ergebnisse. Einige Autoren machten ihre Beobachtungen an Einzelfällen.

Die statistischen Arbeiten teilen das Kollektiv der diabetischen Mütter nach ihrer Zugehörigkeit zu den White-Klassen ein und stellen den Prozentsatz an mißgebildeten Kindern pro White-Klasse fest (die White-Klassifikation ist ein Orientierungshinweis für den erfahrungsgemäß günstigsten Geburtstermin. Beachtet werden Alter, Diabetesdauer und Gefäßkomplikationen der Patientin (62)). Dabei ergab sich bei allen Autoren ein Anstieg der Mißbildungshäufigkeit zwischen den Klassen A bis C (=keine Retinopathie) einerseits und D bis F (=überwiegend mit Retinopathie) andererseits.

Bei den Autoren findet sich folgendes Datenmaterial: (Zahlenangaben in % mißgebildeter Kinder)

White-

Klassen	Connor	Pedersen		Kitzmilller	Malins	Soler
A	7,5	4,8 [*]	3,9 ^{**}	0,0	1,7	1,7
B	4,1	5,1	5,5	0,0	8,2	8,2
C	6,1	3,2	4,9	4,0	10,4	10,4
D+F	33,0	16,7	17,5	4,6	10,7	10,7

* 1928-1964

** 1926-1972

Die Zahlen von Malins (23) und Soler (40 et al.) stammen aus gleichen Studie.

Ob dieses Ansteigen der Mißbildungshäufigkeiten die tatsächlichen Verhältnisse widerspiegelt und die Vorstellung über die pathogenetischen Abläufe bestätigt, hängt auch davon ab, wie die Statistik aufgebaut, bzw. die Kontroll- und Untersuchungskollektive erstellt wurden.

Die im Zusammenhang mit der mütterlichen Angiopathia diabetica und kindlichen Mißbildungen am häufigsten zitierte und am meisten beachtete Untersuchung stammt von Pedersen (33et al.) aus dem Jahre 1964. Er hat von 1926 bis 1963 insgesamt 853 Kinder diabetischer Mütter untersucht und fand eine Mißbildungsrate von 6,4%. Die Auswahl des Untersuchungskollektivs erfolgte nach 2 Kriterien:

1. Die Mütter der Kinder waren Diabetikerinnen.
2. Das Geburtsgewicht der Kinder mußte größer oder gleich 1000 g betragen.

Zur Diagnostik des mütterlichen Diabetes wurden keine Angaben gemacht, genauso wenig findet man Blutzuckerwerte oder Verlaufskontrollen während der Schwangerschaft.

Auf die Bedeutung genauer Informationen zum mütterlichen Diabetes wurde bereits unter 4.1.3. hingewiesen. Der Begriff "Diabetes" wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Für die Beurteilung einer Arbeit ist es daher wichtig, die genauen Grenzwerte zwischen "nichtdiabetisch" und "diabetisch" zu erkennen. Pedersen (33et al.) macht keine Blutzuckerangaben, obwohl er selbst der Ansicht ist, daß die Zusammensetzung der verschiedenen Gruppen von schwangeren Diabetikerinnen in einer Weise variere, daß sie die Zahlen signifikant beeinflussen könne. Kitzmiller (19et al.) erwähnt als einziger, daß die Diabetes-Diagnostik mittels OGTT (=oraler Glukosetoleranz-Test) erfolgte. Allerdings ohne abgrenzende Blutzuckerwerte zu nennen. Einigkeit herrscht weitgehend

darüber, welche kindlichen Fehlbildungen "Mißbildungen" sind. Allgemeine Grundlage ist die Definition von Pedersen (s. unter 4.1.2.).

Im Übrigen nennen die Autoren keine Kriterien, die für die Erstellung des Untersuchungskollektivs maßgeblich wären. Insbesondere werden keine Angaben darüber gemacht, welche Mindestvoraussetzungen das Kind (z.B. Geburtsgewicht) und die Mutter (z.B. Ausschluß weiterer teratogener Krankheiten, Erkrankung an Diabetes mellitus) erfüllen müssen, um in die Statistik einzugehen. Verfälschungen der Ergebnisse sind somit nicht auszuschließen.

Pedersens (33 et al.) Daten über das Kontrollkollektiv stammen von einer Studie anderer Untersucher derselben Klinik. Diese erstreckte sich über 6 Monate von 1959 - 1960. 1212 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von > 1000 g wurden pädiatrisch u.a. nach Mißbildungen untersucht. Von diesem Kindern waren 2,1 % mißgebildet.

Es ergeben sich einige Diskrepanzen zwischen beiden Kollektiven. Das Untersuchungskollektiv wurde über einen Zeitraum von 37 Jahren erstellt, die Kontrollgruppe während 6 Monaten, 33 Jahren nach Beginn der Studie über Kinder diabetischer Mütter. Pedersen (33 et al.) beschreibt genau, welche Veränderungen er als Mißbildung registriert hat. Es wird nicht deutlich, ob die Untersucher der Kontrollkinder nach den gleichen Kriterien vorgehen. Um eine Gleichartigkeit der Erhebungen zu erzielen, müßte bei den Müttern der Kontrollkinder zu Beginn der Untersuchung eine diabetische Stoffwechsellaage ausgeschlossen sein und während des Beobachtungszeitraumes wiederholt ausgeschlossen werden. Ebenso wichtig wäre die Blutzuckerüberwachung der Diabetikerinnen. So könnte sichergestellt werden, daß die Voraussetzungen, auf die die

Studie aufgebaut wird (Diabetes beim Untersuchungskollektiv - Nichtdiabetes beim Kontrollkollektiv), während des gesamten Studienzeitraumes erfüllt sind. Beide Kontrollkollektive müßten den gleichen Untersuchungsbedingungen unterworfen werden, um signifikante Unterschiede festzustellen. Allerdings gewährleistet bei Pedersen (33 et al.) der große Kollektivumfang, daß einzelne Fehler vernachlässigt werden können.

Nur Pedersen stellt seinem Untersuchungskollektiv ein Kontrollkollektiv gegenüber. Connor (6) übernimmt die Kontrollzahlen von Pedersen, Kitzmiller (19) beschreibt nur die Ergebnisse der diabetischen Patientinnen. Soler (40 et al.) bzw. Malins (23) vergleichen die gefundenen Ergebnisse mit der normalen Bevölkerung von Birmingham, dem Ort ihrer Studie. Soler weist jedoch auf die Problematik dieses Vergleichs hin. Sie liegt im unterschiedlichen Umfang und Erhebungszeitraum beider Studien. Soler schränkt die Aussagekraft seiner Untersuchung selbst ein und beurteilt sein Ergebnis kritisch. Warum er auf ein Vergleichskollektiv verzichtete, bleibt unerwähnt.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die diabetischen Gefäßveränderungen generalisiert auftreten (55). Daraus erklärt sich die Bedeutung der ophthalmologischen Untersuchung einer schwangeren Diabetikerin. Die Netzhautveränderungen lassen eine Aussage darüber zu, ob die Gefäße des Uterus beschädigt sind. Eine Angiopathie der Plazenta läßt sich definitiv erst retrospektiv durch deren Untersuchung feststellen. Zum einem sind Plazenten von Müttern mit Angiopathia diabetica gegenüber der Norm untergewichtig (57), zum anderen kann der Gefäßstatus histologisch untersucht werden. Gleiches gilt für das kindliche Geburtsgewicht. Durch die eingeschränkte Plazentaleistung sind die Kinder dystroph und das Geburtsgewicht niedrig (small-for-date-baby) (59,60).

Indirekte Hinweise auf eine Störung der Plazentafunktion durch Angiopathia diabetica wären demnach insbesondere drei Merkmale:

- 1) Ausmaß einer Retinopathie als Hinweis auf das Vorliegen einer Angiopathie
- 2) vermindertes Plazentagewicht
- 3) vermindertes kindliches Geburtsgewicht.

Um einen Zusammenhang zwischen diabetesbedingten Gefäßveränderungen der Plazenta und kindlichen Mißbildungen herstellen zu können, müßten zumindest diese drei Parameter gemessen werden.

Die Stützung der Hypothese, daß die Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter letztlich auf die Angiopathia diabetica zurückzuführen seien und durch die Korrelation zwischen White-Gruppe und prozentualer Häufigkeit mißgebildeter Kinder sichtbar würden, erfordert Daten über Plazentamorphologie, den Gefäßstatus des Augenhintergrunds, das Plazenta- und Geburtsgewicht. Demgegenüber werden Angaben zur Retinopathie nur gemacht, soweit sie aus der White - Klassifikation hervorgehen, zu Plazenta- und Geburtsgewicht fehlen sie ganz. Die White - Klassifikation sagt nur etwas über Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Retinopathie aus. Der Ausprägungsgrad bleibt dabei unberücksichtigt.

Differenzierte Untersuchungen hierzu macht nur Amendt (3 et al.). Er teilt sein Untersuchungskollektiv von 1816 diabetischen Müttern nach dem Schweregrad der Retinopathie ein:

Grad der Retinopathie der Mutter	Prozent der mißgebildeten Kinder
Keine Retinopathie	5,2
R I	6,1
R II	8,2
R III	3,5

Die Mißbildungsrate steigt also mit zunehmender Gefäßveränderung an. Das Abfallen bei RIII könnte damit erklärt werden, daß Amendt (3 et al.) Totgeburten ≤ 35 cm nicht in sein Untersuchungskollektiv aufnahm. Gerade von Patientinnen mit RIII ist anzunehmen, daß die schweren Gefäßschädigungen nicht nur zu einer Häufung von mißgebildeten Kindern, sondern auch - bedingt durch eine chronische Plazentainsuffizienz - zu dystrophen, kleinen Kindern führen. Diese sterben vermehrt vorzeitig ab und werden häufig wegen ihrer geringen Größe nicht mitregistriert.

Aus diesen Zahlen geht der negative Einfluß der diabetischen Zweitkomplikation Angiopathia diabetica deutlich hervor. Amendt (3 et al.) stellte alle Fälle mit einer Retinopathie (597 mit 39 Mißbildungsträgern) den Fällen ohne nachweisbare Retinopathie (1163 mit 60 Mißbildungsträgern) gegenüber und fand Verhältnisse von 1 : 15 und 1 : 20. Geburtsgewichte, Plazentagewichte und Blutzuckerwerte nannte er nicht. Interessant wäre auch eine Angabe über das Alter der Mütter mit RIII gewesen. Es ist anzunehmen, daß unter den Patientinnen mit diabetischen Sekundärkomplikationen, die von der Diabetesdauer abhängen (61), gehäuft auch höhere Lebensalter vorkommen, die sich zusätzlich teratogen auswirken können. Ein Kontrollkollektiv führt Amendt nicht an.

Die vorliegenden Statistiken liefern keine endgültige Klarheit über die Zusammenhänge zwischen Angiopathia diabetica und kindlichen Mißbildungen. Dennoch zeigen sie Hypothesen auf, die weiterverfolgt und näher untersucht werden müssen. Kein Autor erhob den Anspruch, endgültige Klarheit geschaffen zu haben. Pedersen (33 et al.) betont ausdrücklich, daß noch immer nicht bekannt sei, ob und wie diese Gefäßkomplikationen Mißbildungen erzeugen.

Es gibt auch Einzelfälle, die vor dem Hintergrund der Angiopathia diabetica als diskutierter Mißbildungsursache geschildert werden:

So vermutet auch Kučera (21 et al.), daß Gefäßveränderungen eine Rolle bei der Mißbildungsentstehung spielen. Er berichtet in diesem Zusammenhang von einer 26-jährigen Patientin, die seit dem 3. Lebensjahr einen Diabetes mellitus hatte. Während der Schwangerschaft fühlte sie sich "besonders wohl" (21 et al.). Gegen Ende der Schwangerschaft hatte sie bei einem Blutdruck von > 200 mmHg (ein diastolische Wert liegt nicht vor) Ödeme und schied "viel" (21 et al.) Eiweiß aus. Das einen Monat vor dem errechneten Termin geborene Kind wog bei einer Größe von 31,5 cm 1500 g und hatte multiple Skelettmißbildungen. Über den mütterlichen Gefäßstatus ist nichts bekannt, Angaben über Vorhandensein einer Retinopathie fehlen ebenso wie Blutzuckerwerte aus der Frühschwangerschaft. So läßt sich nur aufgrund der Diabetesdauer von 23 Jahren vermuten, daß bereits Zweitkomplikationen in Sinne einer diabetischen Angiopathie vorlagen.

Die geschilderte Symptomatik der Spätschwangerschaft spricht für das Vorliegen einer EPH-Gestose. Dazu paßt der Befund des dystrophen Kindes aufgrund der zu vermutenden Plazentainsuffizienz (ein Gewicht von 1500 g entspricht der 31. - 32. Schwangerschaftswoche (54)). Auf die Bedeutungslosigkeit der Gestose bei der Diskussion der Mißbildungsogenese wurde bereits eingegangen (s. 4.2.). Das Auftreten einer Gestose wird u.a. gehäuft bei Nierenerkrankungen beobachtet. Man könnte also vermuten, daß bei dieser Patientin z.B. eine diabetische Glomerulosklerose vorlag. Schwangeren Diabetikerinnen mit Glomerulosklerose droht nahezu regelmäßig die sogenannte "Pfropfgestose" (55). Proteinurie und Hypertonie können als Ausdruck einer durch den Diabetes geschädigten

Niere gewertet werden (55). Wie erwähnt, macht der Autor hierzu keine Angaben. Folglich kann man nur Mutmaßungen anstellen.

Deutlicher als Pedersen (33 et al.) und Kuçera (21 et al.) äußert sich Mayer (25), belegt durch Einzelfallschilderungen, über die Wirkung von Gefäßveränderungen:

Seiner Meinung nach kommt es durch die diabetesbedingte Gefäßsklerose von Uterus und Plazenta zu einer Insuffizienz der placentaren Durchblutung und damit zu einer "chronischen Hypoxie" des Kindes, die sich auf den sauerstoffempfindlichen Embryo teratogen auswirkt.

Eine ähnliche Theorie vertritt Gladtko (13): nach seiner Auffassung ist die Mikrozirkulation der Plazenta schon in den ersten Schwangerschaftswochen so ausgeprägt gestört, daß sich hieraus eine Mißbildungsursache ableiten ließe. Welcher Mechanismus letztlich über die Mikrozirkulationsstörung zu Mißbildungen führt, bleibt unklar. Gladtko (13) spricht lediglich von einem placentaren Faktor, ohne zu präzisieren, was darunter zu verstehen ist.

Mayer (25) versichert, daß für alle erwähnten Möglichkeiten eindeutige klinische Beispiele vorzuweisen seien. In einem Fall berichtet er von der Schwangerschaft einer 38 Jahren alten Patientin. Während der Schwangerschaft entwickelte sich ein Diabetes mellitus, der im 6. Monat entdeckt wurde. Die Mutter bekam kurzfristig Insulin und war nach der Geburt des Kindes im 7. Monat wieder zuckerfrei. Das Geburtsgewicht des Kindes betrug 3000 g. Es wies multiple Mißbildungen aus.

Die Diabetesanamnese kann unterschiedlich gedeutet werden. Es kann sich hier um einen Diabetes mellitus handeln, der während der Schwangerschaft erstmals manifest wurde und sich nun

post partum durch den Wegfall der diabetogenen Plazentahormone (z.B. HPL) und die "insulindegradierende Kapazität der Plazenta" (62) in einer vorübergehenden Remissionsphase befindet. ("Es ist bewiesen, daß es wie in der Leber auch in der Plazenta ein System der proteolytischen Inaktivierung von Insulin gibt."(55)). Ebenso muß man an eine pathologische Glukosetoleranz im Sinne eines Gestationsdiabetes denken. Mit Beendigung der Schwangerschaft hätte sich demnach die Glukosetoleranz für unbestimmte Zeit normalisiert. Beiden Diabetesformen ist bei der Kürze der Manifestationszeit gemein, daß das Vorliegen einer diabetischen Gefäßschädigung mit Auswirkungen auf die Plazenta unwahrscheinlich ist. Nach Mehnert (61 et al.) ergeben sich klare Abhängigkeiten zwischen Diabetesdauer und Entwicklung einer Angiopathia diabetica. Es ist nicht anzunehmen, daß beim erstmaligen Auftreten eines Diabetes während der Schwangerschaft die Angiopathie innerhalb weniger Wochen in einem Maße fortschreitet, daß sie als teratogene Noxe in Betracht kommt.

Erwiesen ist, daß auch beim Gestationsdiabetes die Mißbildungsrate erhöht ist. Sie wird mit 4,5 % angegeben (63). Hierfür müssen jedoch andere, noch unbekannte Ursachen verantwortlich gemacht werden.

Der Diabetes im geschilderten Fall wurde erst im 6. Monat entdeckt. Offen bleibt, aufgrund welcher Symptome und durch welche Diagnostik er entdeckt wurde. Unbekannt ist auch das Manifestationsalter des Diabetes und die Dauer der Einwirkung des Diabetes auf die Schwangerschaft. Heute gäbe die Bestimmung des glykosylierten HbA_1 eine Auskunft. In Phasen erhöhten Blutzuckers können die Werte von normalerweise 5% auf 15% ansteigen. Dieser Anstieg persistiert längere Zeit und läßt retrograd eine Aussage über die mittleren Blutzuckerwerte der letzten Wochen zu (57). Das glykosylierte HbA_1 ist gewissermaßen "ein Blutzuckergedächtnis".

Der vorliegende Fall kann aus den genannten Gründen nicht beispielhaft für eine Kausalität zwischen einer Angiopathia diabetica der Plazentagefäße und Mißbildungsentstehung sein. Keineswegs ist er ein "eindeutiges klinisches Beispiel für eine mögliche Pathogenese".

Gefäßkrankungen bei Diabetikerinnen und die Geburt von mißgebildeten Kindern wird häufig zusammen beobachtet. Maternoplazentare Durchblutungsstörungen wurden von Kloos (59) in einer Häufigkeit von ca. 30% beobachtet. Unterstellt man, daß eine Angiopathie bestimmte Voraussetzungen für Schädigungen des Embryos schafft, so ist der eigentliche Verursacher der Mißbildungen damit noch nicht bekannt.

Die Annahme, daß mütterliche Gefäßveränderungen einen bestimmten Wirkungsablauf in Gang setzen, der eine Fehlbildung der Frucht induziert, legt zugrunde, daß die Angiopathia diabetica auch die uterinen und plazentaren Gefäße betrifft. Eine Beteiligung der uterinen Gefäße ist nachgewiesen (55). Das pathologische Korrelat bei der Angiopathia diabetica der myometralen Arterien ist Wandverdickung und Lichtungseinnengung (49). Die dezidualen Arterien zeigen Veränderungen im Sinne einer Arteriosklerose (49).

Diese Erkenntnisse über die Pathologie der myometralen und dezidualen Gefäße einerseits und die Beobachtung von erhöhten Mißbildungsraten bei Kindern von Müttern mit Angiopathia diabetica (33) andererseits, deutet auf einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Gefäßveränderungen und kindlichen Mißbildungsentstehungen hin. Für maternoplazentare Zirkulationsstörungen spricht die Beobachtung von Kloos (59), der bei mehr als 1/3 der von ihm untersuchten Plazenten diabetischer Mütter Durchblutungsstörungen fand.

Es wird vermutet, daß die resultierenden Störungen der respiratorischen Funktion der Plazenta mit nachfolgender verschlechterter Sauerstoffversorgung des Embryos eine Rolle bei der Pathogenese der Mißbildungen spielt (13,25,58,59,60). Zur Überprüfung dieser Hypothese scheint es angezeigt, bei jeder schwangeren Diabetikerin gezielte Erhebungen über den mütterlichen Gefäßstatus zu machen und bei Vorliegen einer kindlichen Mißbildung die placentaren Gefäße genau zu untersuchen. Bei der Diagnose Angiopathia diabetica könnten indirekte Parameter wie Augenhintergrundsveränderungen im Sinne einer Retinopathia diabetica, Störungen der Nierenfunktion durch eine diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson), Feststellung einer Neuropathie als Zeichen einer Schädigung der vasa nervorum hilfreich sein. Hinweisend auf eine angiopathisch bedingte Störung der Plazentafunktion wären verminderte Größe und vermindertes Gewicht von Plazenta und Kind, beweisend eine histologische Untersuchung der Plazenta.

Abschließend ist festzustellen, daß die von vielen Autoren in Betracht gezogene Mißbildungsursache "Angiopathia diabetica" nur mittelbar am pathogenetischen Geschehen beteiligt ist. Unterstellt man die Richtigkeit der beschriebenen Vermutungen, so sind die diabetischen Gefäßveränderungen als Katalysator einer Reaktionskette zu betrachten, die letztlich über eine respiratorische Unterversorgung des Embryos eine teratogene Potenz besitzen. Beweise für diese Theorie stehen noch aus.

5.2.2. Hypoglykämie

Mütterliche Unterzuckerungen erwähnen 36 % der Autoren als Mißbildungsursache. 9 % aller Autoren ziehen das Insulinkoma in Betracht. Dabei ist als teratogenes Agens nicht das Insulin selbst als chemische Substanz gemeint, sondern die Folgen des durch Insulin induzierten Komas, die Hypoglykämie.

Grundlage für den Gedanken, daß eine Hypoglykämie bzw. ein hypoglykämisches Koma teratogen wirken könnte, ist das häufig beobachtete Zusammentreffen von mütterlichen Unterzuckerungszuständen und kindlichen Mißbildungen. Ein genauer mißbildungserzeugender Mechanismus wird nicht beschrieben.

Eine Hypoglykämie liegt vor, wenn Blutzuckerwerte niedriger als 50 mg/100 ml gemessen werden (61). Klinische Symptome treten in den meisten Fällen jedoch erst bei Werten unter 40 mg/100 ml auf. Die Ursachen für eine Hypoglykämie sind vielfältig (Diätfehler, Medikationsfehler, sportliche Betätigung). Im Gegensatz zur oft unbemerkten Hypoglykämie, kündigt sich das Insulinkoma durch klinische Symptome an. Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Angstgefühl, Sprachstörungen, Doppeltsehen, geistige Verwirrung, Krampfanfälle und andere neurologische Störungen bis hin zur Bewußtlosigkeit werden beobachtet (66).

Zu dem Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und Mißbildung nimmt Gladtko (13) Stellung. Es setzt die Hypoglykämie des Blutes gleich mit der Hypoxie des Gewebes und geht davon aus, daß fast jeder Diabetiker auch bei sehr guter Stoffwechseleinstellung an gelegentlichen, oft nur kurzdauernden, Hypoglykämien leidet. Da dies auch schwangere Diabetikerinnen im ersten Trimenon betrifft, führt er die Mißbildungsent-

stehung auf diese Komplikation des Diabetes mellitus zurück. Für ihn ist die Häufigkeit des Auftretens ausschlaggebend, hier einen pathogenetischen Mechanismus zu vermuten.

Worm (48) sieht in der Störung der Oxydationsvorgänge durch Glucosemangel eine Ursache von Entwicklungsfehlern. Die anderen Autoren nehmen keine Stellung zur Pathogenese von Mißbildungen durch Hypoglykämien.

Gladtko (13) und Worm (48) sehen also in der aus der Hypoglykämie resultierenden Hypoxie den mißbildungsauslösenden Faktor. Die teratogene Wirkung einer Hypoxie gilt als gesichert: Die Morphogenese der Entwicklungsphasen des Embryos hängt vom einem ungestörten Energiehaushalt ab. Die Realisierung der in der DNS festgelegten Information zur Synthese aller Genprodukte erfolgt über eine energieverbrauchende Reaktionskette. Die Energie wird in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gebildet. Hierfür wird Sauerstoff benötigt. Fehlt dieser, kann nicht genügend ATP gebildet und die genetische Information nicht oder nur fehlerhaft "gelesen" werden. So kann O₂-Mangel zur Mißbildung oder zum Absterben der Keime führen (60). Insofern ist die teratogene Wirkung der Hypoxie nachvollziehbar. Zu untersuchen wäre also, ob Hypoglykämien Hypoxien bedeuten.

Gladtko (13) unterstellt, daß jede Diabetikerin, die insulinpflichtig ist, Hypoglykämien hat. Daten als Beleg führt er nicht an. Da andererseits aber nicht jede Diabetikerin ein mißgebildetes Kind zur Welt bringt, müßte ein weiterer Parameter der Hypoglykämie, insbesondere deren Schwere mitbestimmend sein. Ohne Grad und Ausmaß einer Unterzuckerung zu beschreiben, kann die Hypoglykämie nicht allgemein als Risiko betrachtet werden.

Beobachtungen von Pedersen (33 et al.) bei 20 Frauen mit Insulinkoma, der schwersten Form der Hypoglykämie, sprechen dagegen. Jede von ihnen hatte im 1. Trimenon ein sicher diagnostiziertes Insulinkoma (die für die Diagnose ausschlaggebenden Kriterien werden nicht genannt). Keine brachte ein mißgebildetes Kind zur Welt. Umgekehrt fand er unter 55 Müttern von mißgebildeten Kindern nur 8 Mütter mit einer Hypoglykämie in der Schwangerschaft, keine hatte ein Insulinkoma. Des weiteren erwähnt er eine Studie von Hagbard (1956), in der von 30 Müttern mißgebildeter Kinder keine ein Insulinkoma hatte.

Ähnliche Feststellungen machte Malins (23):

In seiner Untersuchung hatten von 57 mißgebildeten Kindern nur zwei der Mütter schwere Hypoglykämien. Blutzuckerangaben zur Beschreibung des Ausmaßes der Hypoglykämie fehlen. Die Mißbildung von einem dieser Kinder bestand in einem zusätzlichen Finger. Ein hypoglykämisches Koma scheint überhaupt nicht vorgekommen zu sein.

Pedersen (33 et al.) und Malins (23) verneinen einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und kindlichen Mißbildungen. Diese Auffassung wird von Heisig (55) unterstützt, zumindest soweit es sich um Hypoglykämien handelt, die durch orale Antidiabetica ausgelöst wurden. Heisig machte eine Aufstellung über die bisher publizierten diabetischen Schwangerschaften unter oraler Therapie. Bei 697 Patientinnen ergab sich eine Mißbildungsrate von 1,2%. Sie entspricht etwa der Mißbildungsrate stoffwechselgesunder Schwangerer (1%). Unter der Annahme, daß in 697 mit Tabletten behandelten Schwangerschaften auch hypoglykämische Zustände auftraten, kann man hier ausschließen, daß Hypoglykämien in allen Fällen geeignet sind, Mißbildungen zu verursachen.

Allerdings gibt es in der Literatur Beispiele von extremen Insulinschocks, die zu Mißbildungen führten und die Annahme zulassen, daß doch die Schwere einer Hypoglykämie, d.h. die Tiefe und Dauer eines Komas entscheidend sein könnte: Hierfür sprechen Beobachtungen von Willi (46). Die Mutter eines mißgebildeten Kindes unternahm im 2.Schwangerschaftsmonat (Angaben zur Schwangerschaftswoche werden nicht gemacht) einen Suicidversuch mit 800 - 1000 i.E. Insulin und fiel in ein schweres hypoglykämisches Koma. Das Neugeborene hatte Mißbildungen der Ohrmuschel (präaurikuläre Anhänge und eine kongenitale Fazialisparese).

Als weiteren Hinweis können auch die von Kitzmiller (19 et al.) und Worm (48) beschriebenen tierexperimentellen Untersuchungen gewertet werden. Durch Insulininjektion direkt in befruchtete Hühnereier bzw. Nagetierembryos wurden Insulinschocks in der Fruchtanlage provoziert und Skelettmißbildungen erzeugt. Kitzmiller berichtet von einer Gegenprobe: Indem bei einer Vergleichsgruppe von Tieren gleichzeitig mit dem Insulin auch Glucose geben wurde, fand man eine geringere Rate von Knochenmißbildungen (genaue Zahlen liegen nicht vor). Zur Reproduzierbarkeit dieser Beobachtung werden keine Aussagen gemacht.

Die Ansichten über die Hypoglykämie als Mißbildungsursache sind nicht einheitlich. Die bisher genannten Untersuchungsergebnisse können keine der Hypothesen zwingend bestätigen oder widerlegen. Nur 3 Autoren (Drew 7 et al., Amendt 3 et al., Mayer 26 et al.) versuchen ihre These über die Hypoglykämie als teratogene Noxe anhand eigener Daten zu belegen.

Drew (7 et al.) kam aufgrund einer statistischen Untersuchung zu dem eindeutigen Ergebnis, daß die Mißbildungsrate bei

Schwangerschaften, die durch Hypoglykämien kompliziert wurden, signifikant erhöht war. In 970 Fällen wurde während der Schwangerschaft eine Hypoglykämie festgestellt. 5,8 % der Kinder dieser Mütter hatten "große" Mißbildungen, 7,8 % "kleine", gegenüber 3,7 % und 7,0 % bei Normoglykämie. Unter "großen" Mißbildungen versteht er völlige oder partielle Störungen der Lebensfunktionen des Kindes, ohne einzelne Krankheitsbilder zu nennen. In ihrer allgemeinen Fassung ist diese Definition ungenauer und weitläufiger als z.B. die von Pedersen (33 et al., vgl. 4.1.2.), dennoch liefert sie einen Anhaltspunkt für die Interpretation der Ergebnisse. Im Gegensatz zur WHO-Definition (50 mg/100 ml) diagnostizierte Drew (7 et al.) eine Hypoglykämie bei folgenden Blutzucker werten:

- Nüchternblutzucker < 65 mg/100 ml
- Postprandialer 2-St.-Wert < 70 mg/100 ml

Auf die klinische Symptomatik einer Hypoglykämie geht er nicht ein. Drews Definition einer Hypoglykämie ist weiter gefaßt als die der WHO. Demzufolge registriert er bei einer größeren Patientenzahl eine Unterzuckerung. Auftretende Mißbildungen führt er dadurch häufiger auf diese Komplikation zurück, wodurch die Mißbildungsrate steigt.

Drew beabsichtigte, die Bedeutung der Hypoglykämie in der Schwangerschaft bei der Entstehung von Mißbildungen zu untersuchen. Dieses Ziel setzt voraus, daß speziell den Blutzuckerwerten der Frühschwangerschaft Beachtung geschenkt wird, da in dieser Phase Mißbildungen determiniert werden. Aus Drews Beschreibung geht jedoch hervor, daß die Blutzuckeruntersuchungen während des 3. Trimenons in der 32. - 34. Schwangerschaftswoche gemacht wurden. Blutzuckerwerte der Spätschwangerschaft lassen keine Rückschlüsse auf den Stoffwechsel der Frühschwangerschaft zu. Eine Hypoglykämie ist ein

passagerer Zustand. Wird sie in der Spätschwangerschaft diagnostiziert, kann man nicht davon ausgehen, daß die Hypoglykämie bereits im ersten Trimenon bestand. Diese Studie kann also nicht eindeutig zeigen, ob die Mißbildungsraten von 5,8% bzw. 7,8% signifikant mit der Hypoglykämie korreliert sind, wie Drew (7 et al.) meint. Aufgrund der fehlenden Datenerfassungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft (z.B. tägliche Blutzuckerprofile von den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten) läßt sich keine Beziehung zwischen einer Hypoglykämie und Mißbildungentstehung herstellen.

Auch Amendt (3 et al.) belegt seine Annahme, daß Hypoglykämien mißbildungsauslösend seien. Sein Untersuchungskollektiv ist allerdings wesentlich kleiner als das von Drew. Er fand unter 240 Frauen mit schweren und häufigen Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft 16 mißgebildete Kinder (6,6 %). Im Vergleich dazu hatten 1499 Diabetikerinnen ohne sichere Hypoglykämien 79 Mißbildungsträger (5,2 %). Symptome und Blutzuckerwerte der Patientinnen während einer Unterzuckerung wurden nicht angegeben. In sechs zusätzlichen Einzelfallbeschreibungen wird der Stoffwechsel in der Frühgravidität pauschal als "gut" (Blutzucker bis 150 mg %), "mäßig" (220 - 250 mg %), oder "schlecht" (> 250 mg %) bezeichnet. Diese Einteilung ist zu ungenau, um Zusammenhänge zwischen Hypoglykämie und Mißbildungen aufzudecken. Sie sagt nichts darüber aus, ob auch eine Blutglucosekonzentration von 50 oder 40 mg% als "gut" bezeichnet wurde. Von jeder Patientin müßte im ersten Trimenon eine Blutzuckerverlaufskontrolle erstellt werden. Auch die klinischen Symptome (s.o.) bzw. Angaben der Patientin hierüber sind zu beachten, wegen der Subjektivität der Empfindungen allerdings vorsichtig zu verwerten. Keineswegs können sie Blutzuckerwerte ersetzen.

Auch Mayer (26 et al.) nimmt an, daß die Hypoglykämie Mißbildungsursache bei mütterlichem Diabetes mellitus sei und prägte hierfür sogar den spezifischen Begriff "Embryopathia hypoglykämica" (s.u. 5.1.1.). Dabei stützt er sich auf nicht näher beschriebene Nachweise im Tierversuch und führt eine Fallbeschreibung an: Eine 24-jährige insulinpflichtige Diabetikerin hatte in der Schwangerschaft auch im 1. Trimenon - nach Angaben des Ehemannes - hypoglykämische Schockzustände und brachte ein mißgebildetes Kind zur Welt (die Art der Mißbildungen wird nicht näher beschrieben). Blutzuckerwerte, die das bestätigen könnten, fehlen, allerdings beobachtete der Ehemann klinische Zeichen wie Zittern und Augenverdrehen, die für einen hypoglykämischen Zustand sprechen. Es bleibt unklar, ob eine Überwachung der Patientin in der Klinik erfolgte. Der Begriff "Embryopathia hypoglycaemica" läßt annehmen, daß eine eindeutig erwiesene Kausalität zwischen Hypoglykämie und Mißbildungsentstehung besteht. Die Angaben des Ehemannes sind zwar ein wichtiger Hinweis, jedoch kein Ersatz für harte Daten (z.B. Blutzuckerwerte, die während der Schockzustände bestimmt wurden). Die Suche nach der Pathogenese der Mißbildungen sollte sich auf genaue Zahlenangaben stützen. Die zweifellos hilfreiche klinische Symptomatik kann dabei nur als wichtige Ergänzung dienen.

Es besteht keine Klarheit zur Pathogenese von Mißbildungen bei Kindern von diabetischen Müttern. Fraglich ist, ob die Hypoglykämie einen bestimmten Schweregrad haben muß, um über eine Hypoxie Mißbildungen hervorzurufen. Den bisherigen Untersuchern fehlen genaue Belege. Viele Autoren haben sich mit dieser Frage beschäftigt, befriedigende Antworten konnten nicht gegeben werden (39). Deutlich äußert sich Otto (31) hierzu: Er zieht die manifeste oder larvierte Hypoglykämie als Möglichkeit der Fruchtschädigung in Betracht. Gleichzeitig räumt er aber ein, daß die teratogene Wirkung hypoglykämischer Reaktionen beim Menschen keineswegs bewiesen sei.

Einen Anhaltspunkt, ob und welche Hypoglykämien durch eine nachfolgende Hypoxie schädigend auf die Organentwicklung des Embryos einwirken, könnten Untersuchungen liefern, die folgende Kriterien erfüllen:

1) Kontinuierliche Blutzuckermessungen.

Wünschenswert wären tägliche Blutzuckertagesprofile (Blutzuckerbestimmung 3 x täglich). Dies sollte bereits einige Zeit vor der Konzeption erfolgen. So wäre eine genaue Überwachung von der Konzeption bis zum Ende des 1. Trimenon sichergestellt. Die Gefahr, daß bei noch nicht entdeckter Schwangerschaft symptomlose Hypoglykämien übersehen werden könnten, wäre damit behoben. Die Hypoglykämieeigung ist im ersten Trimenon besonders groß, da zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt häufig eine vorübergehende Verbesserung der Kohlenhydrattoleranz beobachtet wird. Der Grund hierfür ist noch nicht bekannt (55). Eine gute Stoffwechselführung muß die gesteigerte Insulinempfindlichkeit berücksichtigen. Dies setzt eine geplante Schwangerschaft voraus.

2) Normoglykämische Stoffwechseleinstellung.

Es sollten Blutzuckerwerte zwischen 60 mg/100 ml und 90 mg/100 ml angestrebt werden.

3) Kaloriengerechte Diät.

Festlegung eines Ernährungsplans, der in Abstimmung auf die verabreichte tägliche Insulindosis eine konstante Stoffwechseleinstellung gewährleistet.

4) Schulung der Patientin.

Die Patientin sollte darin unterrichtet werden, bei sich selbst, z.B. mit der Stix-Methode, Blutzuckerbestimmungen durchzuführen. Dadurch könnte eine tägliche Überwachung und

Aufzeichnung von Blutzuckerwerten realisiert werden. Des weiteren müßte sie genaue Kenntnisse über die klinischen Erscheinungen einer Hypo- bzw. Hyperglykämie besitzen, um diese richtig deuten, registrieren und behandeln zu können. Die Fähigkeit, Regulationen des Blutzuckers durch kleine Veränderungen der Insulindosis selbst vornehmen zu können, müßte vorhanden sein, ebenso wie ein ausreichendes Wissen über diätetischen Fragen.

5) Kontinuität der Untersuchungsbedingungen.

Ständige Überwachung durch den gleichen Untersucher, um die Kontinuität der Behandlung und der Beobachtungen zu gewährleisten.

6) Schwangerschaftüberwachung.

Genaueste Aufzeichnung des Schwangerschaftsverlaufs während des 1. Trimenons (z.B. andere Erkrankungen, Medikamente, Hypoglykämien, Hyperglykämien). Untersuchung des Gefäßstatus der Mutter, z.B. am Augenhintergrund. Besonderes Augenmerk ist weiterhin auf die Entwicklung einer Hyperemesis gravidarum zu richten. Diese "Frühgestose" tritt in der 6.-8. Schwangerschaftswoche auf und schwindet in der 12.-14. Woche (58), ist die extreme Form des Schwangerschaftserbrechens und begünstigt das Auftreten von Hypoglykämien. In schweren Fällen ist eine Nahrungsaufnahme nur noch stundenweise möglich (60). Die mütterlichen Hungerzustände können rasch zu einer Stoffwechselentgleisung im Sinne einer Hypoglykämie führen. Daneben kann der Abbau von Körperfett durch den vermehrten Anfall von Ketonkörpern zur Ketoacidose und zu einem Schockzustand führen, wenn die verabreichte Insulindosis nicht rechtzeitig reduziert wird. Heisig (55) bestätigt einen Zusammenhang zwischen Hyperemesis und Mißbildungen. Er spricht von einer Mißbildungsrate von 8,3 % bei Kindern solcher Frauen gegenüber 0,98 % bei einem großen Vergleichskollektiv. Die Hyperemesis gravidarum kommt zwar bei Diabeti-

kerinnen nicht häufiger vor als bei Nichtdiabetikerinnen. Gefahren bestehen jedoch in der mangelnden Anpassung des Insulinbedarfs. Deshalb sind bei jeder auftretenden Hyperemesis einer Diabetikerin folgende Maßnahmen zu erfüllen:

- Sofortige stationäre Behandlung.
- Glucosegabe i.v. unter kontinuierlicher Blutzuckerkontrolle (mindestens 3 x täglich).
- Falls nicht bereits erfolgt, Umstellung auf Altinsulin wegen der besseren Steuerbarkeit.
- Tägliche Neuanpassung der verabreichten Insulindosis.
- Psychische Führung der Patientin, da das extreme Schwangerschaftserbrechen häufig psychosomatisch bedingt ist.

7) Festlegung, welche Fehlbildungen des Kindes als Mißbildung gewertet und registriert werden.

5.2.3. Hyperglykämie

Die Hyperglykämie wird als teratogene Noxe bei Kindern diabetischer Mütter von 6,8 % der Autoren in Betracht gezogen, 15,9 % sehen im diabetischen Koma, der extremen Folge einer Hyperglykämie eine Mißbildungsursache, ohne dabei zwischen ketoazidotischem und hyperosmolarem Koma zu differenzieren.

Eine Hyperglykämie ist ein Nüchternblutzucker von >130 mg/100 ml (WHO) und ist Folge eines absoluten oder relativen Insulinmangels. Die Glucose kann nicht in die Zelle aufgenommen werden, so daß der intrazelluläre Stoffwechsel auf anaerobe Energiegewinnung umschalten muß.

Die Ausbildung einer schweren Hyperglykämie im ersten Trimenon ist selten. Im Verlauf einer Schwangerschaft nimmt die Hyperglykämieeigung mit der zweiten Schwangerschaftshälfte zu. Nach Ablauf der Plazentation (15./16.Schwangerschaftswoche) gewinnen die diabetogenen Plazentahormone an Einfluß und der Insulinbedarf steigt. Damit wächst auch die Gefahr einer hyperglykämischen Stoffwechsellage, die sich ihrerseits direkt auf den Feten auswirken kann: Es ist gesichert daß ein diaplazentarer Übertritt des Glucosemoleküls auf die Frucht stattfindet (55). Des weiteren gilt als bewiesen, daß das fetale Überangebot an Glucose für die Fetopathia diabetica mit ihren bekannten Folgen (Makrosomie, Viszeromegalie, Cushingoid, Unreife) Verursacher ist (54, vgl. 1.).

Die teratogene Wirkung der Hyperglykämie ist in verschiedenen Tierexperimenten aufgezeigt worden. Kitzmiller (19 et al.) berichtet von Jungen diabetischer Mäuse mit gehäuftem Vorkommen von Skelettmißbildungen und Gaumenspalten. Bei Insulingabe sank die Mißbildungsrate. Simpson (39) beschreibt eine ähnliche Beobachtung: Die Nachkommen von Ratten, die durch

Alloxanbehandlung diabetisch wurden (Alloxan zerstört Pankreaszellen) zeigten vermehrt Mißbildungen (über die Art der Mißbildungen erfolgt keine Angabe). Auch hier sank die Mißbildungsrate bei Insulintherapie.

Die Ergebnisse von Tierexperimenten können allerdings nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden (55). Sie werden zum Teil durch Dosierungen gewonnen, die in der Humanmedizin nicht zur Anwendung kommen (55). Außerdem lassen sie allenfalls einen Schluß auf die Kausalität, nicht aber auf die Pathogenese zu. Hinsichtlich der Extremform der Hyperglykämie, dem ketoazidotischen Koma, werden von den Autoren über die Pathogenese keine Vermutungen angestellt. Folgen eines ketoazidotischen Komats für den mütterlichen Organismus sind (vgl. 53, 61):

- Ketoazidose durch Steigerung der Lipolyse, die ihrerseits zu einem Anstieg der freien Fettsäuren und Ketosäuren führt.
 - Hypovolämie, bedingt durch die osmotische Diurese.
 - Hyperglykämie (über 400 - 500 mg/100 ml)
 - Hypokalämie als Folge von Elektrolytverlusten durch die Niere.
 - Cerebrale Schädigung (Koma) durch intrazelluläre Dehydration und Störung der Zirkulation (Hämokonzentration).
- Symptome des hyperosmolaren Komats sind:
- Hypovolämie, stärker als beim ketoazidotischen Koma.
 - Hypokalämie
 - Hyperglykämie
 - Ausgeprägte Hyperosmolarität (über 400 mosmol/l).

Möglicherweise bedeutet diese totale generalisierte Stoffwechselentgleisung bis in die Zelle hinein eine teratogene Noxe. Der Abfall von mütterlichem Blutdruck und zentralem Venendruck durch die Hypovolämie könnte sich über eine Min-

derdurchblutung der Plazenta auf das Kind auswirken. Eine wichtige Frage ist, ob die Glucose selbst, d.h. ihre chemische Struktur, teratogen wirken kann. Experimentell konnte durch Kulturen, deren Medium hohe Dosen an D-Glucose enthielt, bei Rattenembryos ein vermehrtes Vorkommen von Neuralrohrdefekten induziert werden. L-Glucose verursachte keine Anormalitäten (12 et al.). Aus den Experimenten geht allerdings nicht hervor, welche Glucosedosen mißbildungsfördernd wirkten bzw. ob erst Glucosewerte, die höher als 400mg/100ml lagen und ein hyperglykämisches Koma auslösten, teratogen wirkten.

Eine Untersuchung, die engmaschige Blutzuckerkontrollen, d.h. täglich drei Blutzuckerbestimmungen, während der Zeit der Organogenese registrierte und Angaben zu verabreichten Insulindosierungen machte, enthält die vorliegende Literatur nicht.

Eingehend beschäftigte sich Drew (7 et al.) mit der Hyperglykämie als Mißbildungsursache. Seine statistische Arbeit untersuchte die teratogenen Auswirkungen sowohl von Hyper- als auch Hypoglykämie. Die Kritik an dieser Arbeit hinsichtlich der Hypoglykämie betrifft gleichermaßen die Hyperglykämie. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die entscheidenden Blutzuckeruntersuchungen nicht vor der 32. Schwangerschaftswoche gemacht wurden und daher keinen Aussagewert über die Stoffwechselverhältnisse in der Frühschwangerschaft haben (vgl. 5.2.2.).

Bei der Frage nach dem pathogenetischen Mechanismus, der über eine Hyperglykämie Mißbildungen erzeugt, muß auch die Auswirkung der Überzuckerung auf die Plazenta bzw. deren Entwicklung beachtet werden. Die Plazentation einer diabetischen Schwangerschaft ist im Sinne einer Reifungsstörung beeinflusst

(49, 56, 59, 62). Nach Kloos (59) ist die wesentliche morphologische Strukturabweichung der Diabetikerplazenta die Zottenreifungsarretierung. Er fand bei fast 40 % der Plazenten diabetischer Mütter Plazentationsstörungen, 2/3 der Fälle mit Zottenreifungsarretierung wiesen eine Persistenz embryonaler Zottenstrukturen auf. Als Verursacher dieser pathologischen Plazentamorphologie kommt die mütterliche Hyperglykämie in Betracht. Becker (49) fand bei mäßiger bis schlechter Stoffwechsellaage häufigere und stärker ausgeprägte diabetische Reifungsstörungen der Plazenta. Es muß angenommen werden, daß die erhöhten Glucosespiegel im intervillinösen Raum für die Plazentamorphologie der Diabetikerin verantwortlich ist (49). Folge einer Persistenz embryonaler Zottenstrukturen ist eine mangelhafte Vaskularisation der Plazenta (49) aufgrund eines mangelhaften Abbaus der gefäßlosen, dickwandigen Primärzotten. Horky (56) sieht in der ungenügenden Ausbildung der Plazentagefäße eine weitere Form der Mikroangiopathia diabetica neben der Retinopathia diabetica und der diabetische Nephropathie.

Aus der übereinstimmenden Auffassung, das die Plazenten von Diabetikerinnen aufgrund der Hyperglykämie zu einem großem Teil Veränderungen im Sinne einer Reifungsstörung aufweisen und dadurch eine den Erfordernissen entsprechende Entwicklung des Gefäßsystems ausbleibt, ließe sich ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus bzw. Hyperglykämie und den kindlichen Mißbildungen ableiten. Die pathomorphologischen Veränderungen der Plazentagefäße könnten zu einem Sauerstoffmangel mit teratogener Wirkung führen. Kloos (59) fand unter den Plazenten der in seinem Material mißgebildeten Kinder ausnahmslos schwere frühembryonale Reifungsstörungen im Sinne der Persistenz embryonaler Zottenstrukturen. Da diese Plazentationsstörung bereits zu Beginn der 4. Gestationswoche auftritt, führt er die Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter darauf zurück.

Zur Erhärtung dieser Hypothese bedarf es der Erhebung folgender Daten:

- 3 mal täglich Blutzuckermessung während des 1. Trimenons.
- Angaben zur verabreichten Insulindosis.
- Dokumentation klinischer Symptome einer Hyperglykämie während des 1. Trimenons (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Sehstörungen, Schwäche).
- Ergebnisse der histologischen Untersuchung jeder Diabetiker-Plazenta.
- Aufzeichnungen über Geburtsgewicht, Größe und Mißbildungen des Kindes.

5.2.4. Orale Antidiabetica

Orale Antidiabetica (Sulfonylharnstoffe, Biguanide) werden von 9 % der Autoren als mögliche Mißbildungsursache genannt (vgl. 4.2.).

Die orale Gabe von antidiabetisch wirksamen Sulfonamidderivaten und Biguaniden in der Schwangerschaft erscheint heute aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der fraglichen teratogenen Wirkung absolut kontraindiziert (52, 55, 61, 67). Sie werden dennoch im Hinblick auf die unter 4.2. beschriebenen Mißbildungsursachen besprochen.

Man unterscheidet die betazytotropen Sulfonylharnstoffe (Tolbutamid, Gliborunid, Glibenclamid, Glisoxepid, Carbutamid, Chlorpropamid) und Sulfapyrimidinderivate (Glycodiazin) von den nichtbetazytotropen Biguaniden (Phenformin, Buformin, Metformin) (55). Die beiden ersten Stoffgruppen (Sulfonylharnstoffe und Sulfapyrimidinderivate) stimulieren die körpereigene Insulinproduktion, sind also an noch vorhan-

dene und stimulierbare Muskelzellen gebunden (55). Gleichzeitig haben sie eine Wirkung auf die Insulinrezeptoren in der Peripherie.

Die Biguanide entfalten eine Hauptwirkung ausschließlich in der Peripherie. Ihr Wirkungsmechanismus ist noch nicht restlos geklärt. In erster Linie werden folgende Mechanismen diskutiert (52, 67):

- Beeinträchtigung der enteralen Resorption von Glucose (es ist umstritten, ob dies eine im therapeutischen Dosisbereich relevante Wirkung oder indirekt Folge der gastrointestinalen Nebenwirkungen - Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen - ist).
- Erhöhung der Zellpermeabilität für Glucose.
- Gesteigerte periphere Glucoseutilisation in Muskel- und Fettgewebe.
- Einschränkung der Glucoseneubildung.

Hinsichtlich der teratogenen Wirkung von Sulfonylharnstoffen in der Frühschwangerschaft bestehen in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Die Vermutung, daß sie Mißbildungen hervorrufen, stützt sich einerseits auf die Tatsache, daß Sulfonylharnstoffe die Plazenta passieren, im fetalen Organismus nachweisbar sind (55) und durch eine fetale Hypoglykämie die Frucht schädigen (61), andererseits auf tierexperimentelle Untersuchungen (26, 35 et al.): Durch hohe Dosen von Carbutamid (genaue Zahlenangaben fehlen) wurden im Tierversuch bis 40 % Mißbildungen gefunden (26, 35 et al., 55). Die Aussagekraft dieser Untersuchung wird jedoch auch in Frage gestellt. Otto (31) bestätigt zwar die Mißbildungserzeugung durch orale Antidiabetica bei Tieren, schätzt aber unter Hinweis auf die dabei verwendeten unphysiologisch hohen Dosen die Gefahr der Keimschädigung beim Menschen gering ein. Auf die Mißbildungsarten, die durch orale Antidiabetica

erzeugt werden können, geht Otto (31) nicht ein. Bei hochdosierter Verabreichung des Antidiabeticums läßt sich auch nicht mehr nachvollziehen, ob das Medikament selbst, oder die hierdurch begünstigte Hypoglykämie letztlich mißbildungsauslösend war. Hinzu kommt die allgemeine Problematik, inwieweit im Tierversuch gewonnene Erkenntnisse auch auf den menschlichen Organismus übertragbar sind.

Amendt (3 et al.) fand unter 90 Patientinnen mit Sulfonylharnstoffbehandlung im ersten Trimenon 2 mißgebildete Kinder (2,2%). Aufgrund des kleinen Untersuchungskollektivs wertete er dieses Ergebnis nicht als repräsentativ. Seiner Meinung nach spricht es gegen eine mißbildungserzeugende Wirkung therapeutischer Dosen beim Menschen, obgleich aufgrund von Einzelbeobachtungen eine kausalgenetische Kette diskutiert würde.

Comess (5 et al.) berichtet von 2 Patientinnen, die im ersten Trimenon mit Tolbutamid behandelt wurden und gesunde Kinder zur Welt brachten. Auch Farquhar (11) fand unter 7 Diabeticerinnen, die vor und während der Frühschwangerschaft nicht näher bezeichnete orale Antidiabetica einnahmen, kein mißgebildetes Kind und kam zu der Erkenntnis, daß es keinen Beweis dafür gäbe, daß Art oder Häufigkeit von Mißbildungen auf blutzuckersenkende Tabletten zurückgeführt werden könnten. Farquhar (11) nennt keine Blutzuckerwerte seiner Patientinnen, die auf die Diagnose Diabetes mellitus hinweisen könnten. Es bleibt die Frage, ob die mit oralen Antidiabetika behandelten Frauen überhaupt diese benötigten. Zum gleichen Ergebnis wie Farquhar kommt Malins (23): In seiner Untersuchung hatten 5 von 60 auf orale Antidiabetica eingestellte Patientinnen (3x Chlorpropamid, 2x Metformin) mißgebildete Kinder (8,3 %). Nur 26 dieser Mütter nahmen die Tabletten im ersten Trimenon. Von den 5 Müttern der mißgebildeten Kinder

nahmen 2 in der Frühschwangerschaft keine Tabletten ein. Bezogen auf die Anzahl der während der Organogenese behandelten Mütter (26) ergibt sich also eine Mißbildungsrate von 11,5 %. Nach Malins (23) Ansicht lassen diese Zahlen nicht an einen speziellen Effekt der Tabletten denken.

Wie die Beobachtungen der genannten Autoren zeigen, ist die Anzahl oral eingestellter schwangerer Diabetikerinnen klein und wird immer kleiner werden, da heute jede Diabetikerin bei Eintritt einer Gravidität auf Insulin umgestellt werden sollte. Die Frage, ob die oralen Antidiabetica eine teratogene Wirkung haben, ist daher heute von geringer praktischer Bedeutung (31).

Es gibt auch Einzelfälle, in denen in der Frühgravidität eine Therapie mit Tabletten erfolgte. Pettersson (35 et al.) berichtet über einen Fall, der von Larsson und Sterky (1960) beobachtet wurde und auf einen Zusammenhang zwischen Sulfonylharnstoffen und Mißbildungen hinweisend ist. Die Mutter nahm während der Schwangerschaft Tolbutamid ein. Das Kind hatte Mißbildungen an Händen, Füßen, Ohren, den inneren Organen und einen Hydrozephalus internus. Wie die vorhergenannten Autoren bestätigt jedoch auch Pettersson, daß Einzelbeispiele nicht rechtfertigen, einem Medikament eine mißbildungsauslösende Wirkung anzulasten. Es wäre wünschenswert, die Beschreibung solcher Einzelfälle zu sammeln, da mit der Gesamtheit dieser Beobachtungen eine eindeutigere Aussage erzielt werden könnte.

Heisig (55) bemühte sich um eine solche Zusammenstellung (vgl. 4.2.2.). In den 697 bisher publizierten diabetischen Graviditäten unter oraler Therapie wurden überwiegend Sulfonylharnstoffe, in einigen Fällen auch Biguanide verabreicht

(genaue Zahlen liegen nicht vor). Aus diesen Schwangerschaften gingen 8 (1,2 %) mißgebildete Kinder hervor. Diese Zahlen zeigen, daß die Mißbildungshäufigkeit bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Frauen niedriger war, als bei den insulinpflichtigen und etwa der Mißbildungsrate bei Stoffwechselgesunden (1 %) entsprechen. Heisig (55) weist daraufhin, daß sulfonylharnstoffbehandelte und insulinabhängige Patientinnen nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar seien, da ein mit Tabletten kompensierbarer Diabetes eine leichtere Stoffwechselstörung sei als ein absoluter Insulinmangel. Dieser Gedanke kann jedoch nur für die Auswirkung des Diabetes und seine Folgen auf die Frucht gelten. Bei einer mißbildungserzeugenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe spielt die Schwere der Stoffwechselerkrankung keine Rolle mehr und spricht nicht generell gegen eine teratogene Potenz von Sulfonylharnstoffen.

Untersuchungen über die Auswirkungen der Biguanide sind selten. Einen einzigen Fall hierzu liefert wiederum Pettersson (35 et al.): Eine 22-jährige Gravida, deren Diabetes mellitus im 14. Lebensjahr auftrat, wurde während der letzten 3 Jahre vor und in der gesamten Schwangerschaft mit Insulin und Dibein retard (Phenforminchlorid) behandelt (2 mal täglich 50 mg). Diabetische Zweitkomplikationen (Retinopathie, Nephropathie) lagen nicht vor. Es gab keine Schwangerschaftskomplikationen. In der 30. Schwangerschaftswoche brachte die Patientin ein intrauterin abgestorbenes Kind mit multiplen Mißbildungen zur Welt. Pettersson (35 et al.) zieht aus dieser Beobachtung unter dem Hinweis, daß es sich um ein Einzelbeispiel handeln kann, keine definitiven Schlußfolgerungen. Auch wurde diese Frau in erster Linie mit Insulin behandelt, so daß die Mißbildungen nicht eindeutig auf die Biguanide zurückzuführen sind, wie es bei einer Biguanid-Monotherapie möglich wäre.

Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen lösen die Biguanide nur selten hypoglykämische Zwischenfälle aus. Vielmehr sind sie für das Auftreten lebensbedrohender Lactazidosen verantwortlich zu machen. Hierin könnte zwar eine mißbildungserzeugende Ursache gesehen werden. Allerdings hat dieser Gedanke in der Diskussion über die Teratogenität heute nur noch theoretisch Bedeutung, da die Biguanid-Präparate Phenformin und Buformin aufgrund der aufgetretenen Lactazidosen 1978 aus dem Handel gezogen wurden. Bei dem noch angewendeten Metformin scheint die Gefahr der Lactazidosen geringer (52). Abgesehen davon, daß orale Antidiabetika in der Schwangerschaft generell als obsolet zu betrachten sind (61), dürfte dieses Präparat am ehesten in Kombination mit Insulin verabreicht werden. Bei starker Stoffwechsellabilität mit Hypoglykämieeigung unter einer Insulin-Monotherapie, verspricht man sich von der kombinierten Gabe von Insulin - Metformin eine Stabilisierung der Stoffwechselsituation. Eine Erklärung für diesen "smoothing-effect" (61) liegt wohl in der Hemmung der beim jugendlichen Diabetes mellitus oft verstärkten Gluconeogenese (61). Um diese Wirkung zu erzielen, sind allerdings höhere Dosierungen der Biguanide erforderlich, die wiederum die entsprechenden Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, metallischer Geschmack) mit der Gefahr einer Lactazidose nach sich ziehen. Wegen der mangelnden Steuerbarkeit in der stoffwechsellabilen Frühschwangerschaft, wegen der o.g. Nebenwirkungen und weil über eine mögliche teratogenetische Eigenschaft des Metformins keine engültige Klarheit besteht, ist eine Kombinationstherapie aus Insulin-Metformin während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

5.2.5. Verändertes Genmuster

Ein verändertes Genmuster der Diabetikerin halten 9 % der Autoren als Mißbildungsursache für möglich.

Grundlage dieser Hypothese ist die Annahme, daß die Disposition zum Diabetes mellitus genetisch bedingt ist. (61). Ein anormales Genmuster, das die "Fehlinformation" zur Ausbildung eines Diabetes mellitus gibt, könnte auch die Determination für körperliche Fehlbildungen enthalten.

Andererseits ist aus der Zwillingsforschung bekannt, daß der Typ-I-Diabetes nicht in dem Maße vererbt wird, wie noch vor 10 Jahren vermutet. Inzwischen wird die Virusgenese häufiger diskutiert. Da Typ-I-Diabetiker gehäuft eine Mumps-Erkrankung in der Anamnese aufweisen, vermutet man einen Zusammenhang mit dem Mumpsvirus, einem Erreger, der zu der Gruppe der Myxo-Viren gehört. Ein Beweis für diese Hypothese steht noch aus, ebenso wenig wurde die Vererbungstheorie widerlegt.

Die Annahme, daß ein verändertes Genmuster der Diabetikerin kindliche Mißbildungen hervorruft, würde bedeuten, daß auch Kinder stoffwechselgesunder Mütter und diabetischer Väter erhöhte Mißbildungsraten aufweisen. Eine Beobachtung von Comess (5) widerspricht diesem Gedanken. Er fand in seiner Studie über die Pimaindianer eine signifikant erhöhte Mißbildungsrate bei Kindern diabetischer Mütter (19,1%), nicht jedoch unter den Kindern diabetischer Väter und gesunder Mütter (4,5 %); die Mißbildungshäufigkeit Kinder nicht diabetischer Väter und Mütter betrug 3,9%. Trotz gleicher genetischer Belastung wiesen die Kinder diabetischer Väter und stoffwechselgesunder Mütter keine erhöhten Mißbildungsraten auf. Aufgrund dieser Untersuchung muß man annehmen, daß eine genetische Anormalität allein nicht für kindliche Mißbildungen

verantwortlich gemacht werden kann. Denkbar wäre jedoch, daß das Zusammentreffen bestimmter Veränderungen der Erbanlagen einer schwangeren Diabetikerin mit den Symptomen des Diabetes mellitus (Hyperglykämie, Hypoglykämie, jeweilige Komaformen, Blutzuckerschwankungen) einen teratogenetischen Mechanismus in Gang setzt. In diesem Zusammenhang äußert sich Heisig (55). Er zieht die Möglichkeit in Betracht, daß die Frucht einer diabetischen Mutter eine genetisch determinierte erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schädigenden Noxen wie Hypoglykämie, Hyperglykämie, Sauerstoffmangel aufweist und hierin ein Grund für das Fehlbildungsvorkommen gesehen werden könnte. Dieser Mechanismus würde das regellose Vorkommen und die Variabilität der Mißbildungen erklären. Nicht jeder Embryo muß diese Erbanlage haben und nicht immer zum selben Zeitpunkt den selben Einflüssen ausgesetzt sein. Heisigs (55) Gedanke könnte auch ein Grund für die normalen Mißbildungsra-ten von Kindern diabetischer Väter und nichtdiabetischer Müttern sein. Ähnlich äußert sich Simpson (39). Er erwägt, daß metabolische Veränderungen des mütterlichen Organismus störend auf die Meiose einwirken und aneuploide Chromosomen-sätze hervorbringen könnten. Dies beträfe ebenso den väterli-chen Organismus und widerspricht im Gegensatz zu Heisigs Theorie den Beobachtung von Comess (5). Simpson räumt ein, daß diesbezügliche Studien von Kindern diabetischer Mütter bisher nicht gemacht wurden und durch eine rein körperliche Untersuchung nicht jede dieser Veränderungen ausgeschlossen werden könnte (z.B. Polysomie der Geschlechtschromosomen 47XXX, 47XYY). In der großen Vielfalt der Chromosomenverände-rungen könnte wiederum ein Grund für die verschiedenen Mißbildungen gesehen werden. Gestützt wird diese Vorstellung durch Mehnert (61), der annimmt, daß es verschiedene diabeti-sche Genotypen gäbe, da man eine multifaktorielle Vererbung des Diabetes mellitus als wahrscheinlich annehmen könne. Verschiedene Defekte, die den diabetischen Genotyp prägen,

würden diskutiert. Eine Definition des diabetischen Genotyps läge allerdings noch nicht vor. Sicherlich erscheint die Theorie der Genschädigung durch Vererbung plausibel. Sie liefert eine Erklärung für das nicht vorhersehbare Vorkommen von Mißbildungen und ihr uneinheitliches Erscheinungsbild. Die normalen Mißbildungsraten bei Kindern diabetischer Väter sprechen gegen diese Pathogenese und für eine Empfindlichkeit der Frucht gegenüber metabolischen Einflüssen der Mutter.

Es wäre hilfreich, der Virus-Theorie der Diabetesentstehung weiter nachzugehen. Bestätigt sich die Virusgenese, könnten genetische Ursachen bei der Pathogenese kindlicher Mißbildungen ausgeschlossen werden.

5.2.6. Insulin (von Rind und Schwein)

Einen direkten Einfluß des Insulinmoleküls (die Art des Insulins wird hierbei nicht näher spezifiziert) auf die Organogenese erwägen 6,8 % der Autoren.

Insulin ist ein Proteohormon, das aus etwa 50 Aminosäuren besteht (Molekulargewicht ca. 6000). Die Struktur des Insulins variiert von Spezies zu Spezies geringfügig in der Sequenz der Aminosäuren, die Grundstruktur ist aber stets die gleiche, zwei über Disulfidbrücken miteinander verbundene Peptidketten (61).

Für die Therapie des Diabetes mellitus beim Menschen steht heute Schweine-, Rinder-, und Humaninsulin zur Verfügung. Da das Humaninsulin erst in jüngster Zeit verwendet wird, kann man davon ausgehen, daß in der vorliegenden Literatur nur von Rind- und Schweineinsulin die Rede ist.

Die Vermutung, daß Insulin teratogen wirken könnte, stützt sich hauptsächlich auf tierexperimentelle Beobachtungen (31). Heisig (54) berichtet von Skelettmißbildungen, die bei Tieren durch Insulininjektionen erzeugt werden konnten. Ebenso beobachtete Otto (31) im Tierexperiment nicht näher beschriebene Mißbildungen und Wachstumstörungen durch Insulingabe. Allerdings wurde auch hier - wie bei den Versuchen mit oralen Antidiabetika (z.B. Carbutamid) - nach Angaben der Autoren mit unphysiologisch hohen Dosen gearbeitet, genaue Mengen werden nicht genannt. Man muß jedoch davon ausgehen, daß Insulin nur in hohen Dosen teratogen wirkt, anderenfalls müßte jede mit Insulin behandelte schwangere Diabetikerin mißgebildete Kinder zu Welt bringen. Gegen eine Schädigung durch therapeutische Mengen spricht auch die Beobachtung, daß Insulingabe bei Alloxan-diabetischen Ratten die Mißbildungsrate senkte (39).

Bei Versuchen, die unter oben genannten Bedingungen d.h. mit extremen Dosen arbeiten, läßt sich nicht mehr exakt nachvollziehen, ob die insulininduzierte Hypoglykämie oder das Insulin selbst letztlich die Mißbildungen auslöste. Auch Heisig (55) weist daraufhin und zieht beide Einflüsse (Hypoglykämie und Insulin) als Mißbildungsursache in Betracht. Er schließt nicht aus, daß neben der hypoglykämiebedingten Hypoxie auch ein möglicherweise pathologisches Insulinmolekül wirksam werden könnte. Dieser Gedanke liegt nahe, da bei einer insulininduzierten Hypoglykämie mit nachfolgender Hypoxie zwei potentielle teratogene Noxen gleichzeitig auftreten. Die Erforschung einer Mißbildungsauslösenden Wirkung von Insulin, unabhängig von seiner blutzuckersenkenden Wirkung ist schwierig, da es nahezu unmöglich ist, beide Mißbildungsursachen, Hypoxie und Insulin, getrennt zu untersuchen (23).

Unter diesem Aspekt müssen auch die zum Teil bereits erwähnten Fälle betrachtet werden, in denen schwangere Diabeticerinnen im ersten Trimenon einen Suicidversuch mit 800 - 1000 i.E. Insulin unternahmen (46), bzw. aus psychiatrischer Indikation im 2.Schwangerschaftsmonat die Behandlung mit einem Insulinschock erfolgte (55) und alle mißgebildete Kinder zur Welt brachten. Man muß davon ausgehen, daß sich in jedem dieser Fälle ein schweres hypoglykämisches Koma entwickelte. Hypoglykämie bzw. nachfolgende Anoxie und Insulin kommen gleichermaßen als Mißbildungsursache in Betracht, können aber nicht getrennt untersucht werden.

Eine teratogene Wirkung von Insulin setzt voraus, daß es plazentagängig ist. Die Untersuchungsergebnisse zur Frage einer plazentaren Insulinpassage sind nicht einheitlich. So ist Otto (31) der Auffassung, daß die Plazenta für Insulin im Gegensatz zu Glucose nahezu undurchlässig sei. Nimmt man dennoch an, daß Insulin teratogen wirkt, müßten folglich schon geringste Mengen genügen, um Mißbildungen zu erzeugen. Dem widersprechen allerdings Erfahrungen aus Tierexperimenten mit Hühnerembryos. Hier waren hohe Dosen von Insulin, das direkt in den Embryo injiziert wurde, notwendig, um Fehlbildungen hervorzurufen. Weniger eindeutig äußert sich Heisig (55): Er ist der Ansicht, daß die Plazenta in beiden Richtungen für Insulin gleich permeabel ist, räumt aber ein, daß es auch Hinweise gibt, die dagegen sprechen. So ist bewiesen, daß es "wie in der Leber auch in der menschlichen Plazenta ein System der proteolytischen Inaktivierung von Insulin gibt". Heisig sieht in der raschen Degradierung des Insulinmoleküls durch Plazentaenzyme einen Grund dafür, daß bis heute nicht sicher ist, ob Insulin durch die Plazenta auf die Frucht übergeht. Zwar konnten markierte Bruchstücke des Moleküls im Feten nachgewiesen werden, diese Beobachtung läßt jedoch offen, ob das intakte Insulinmolekül die Plazenta durchdrungen hat.

Das Studium der Literatur zeigt die vielen ungeklärten Fragen über das Insulin als teratogene Noxe und die Schwierigkeit der Untersuchungen auf. Insgesamt sprechen mehr Argumente gegen eine schädigende Wirkung, insbesondere die Tatsache, daß nicht jede insulinpflichtige Diabetikerin mißgebildete Kinder hat. Als ein weiteres Gegenargument ist eine Beobachtung von Otto (31) zu werten: Kinder von Diabetikerinnen der White-Gruppe A zeigten bereits eine erhöhte Mißbildungsrate, obwohl in diesem Stadium keine Insulintherapie erfolgt.

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nach der Diskussion der Literatur wird auf die eingangs gestellten Fragen zurückgegriffen.

1) Welche Noxen kommen für die Entstehung von kindlichen Mißbildungen in Betracht?

In der Literatur fanden folgende Noxen die größte Bedeutung:

- Die mütterliche Angiopathia diabetica mit ihren Auswirkungen auf die Gefäße und resultierender Hypoxie der Frucht.
- Die mütterliche Hypoglykämie bzw. das hypoglykämische Koma mit nachfolgender embryonaler Hypoxie.
- Die mütterliche Hyperglykämie bzw. das hyperglykämische Koma mit Azidose und Elektrolytentgleisung einerseits und Reifungsstörungen der Plazenta andererseits.
- Die oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Biguanide).

Sie haben in der Liste der möglichen Noxen zwar eine geringe Bedeutung, ihre Unschädlichkeit im Hinblick auf die Organogenese ist jedoch noch nicht bewiesen.

- Ein verändertes Genmuster, basierend auf der Annahme, daß der Diabetes mellitus mit all seinen Erscheinungen genetisch bedingt sei.

2) Wie ist die Pathogenese der Mißbildungen?

Die Pathogenese der Mißbildungen bleibt unklar, mögliche Entstehungsmechanismen werden aus den jeweiligen Ursachen abgeleitet. Wie aus 1) hervorgeht, nimmt man heute an, daß Angiopathia diabetica und Hypoglykämie über eine embryonale Hypoxie, deren teratogene Potenz erwiesen ist (vgl. 5.2.2.), Mißbildungen erzeugen können. Die genauen pathogenetischen Abläufe müssen noch untersucht werden. Gleich-

ches gilt für die Hyperglykämie. Auch in diesem Zusammenhang sieht man in der resultierenden embryonalen Hypoxie das teratogene Agens. Sie entsteht einerseits durch die mangelhafte Glucoseaufnahme in die Zelle und der sich erschöpfenden Gluconeogenese, andererseits durch die Störung der Plazentation mit Persistenz embryonaler Zottenstrukturen. Beim hyperglykämischen Koma kommen zusätzlich die Elektrolytentgleisung im Sinne einer Hyperkalämie, die azidotische Stoffwechsellage (ketoazidotisches Koma) und Hypotonie mit Zirkulationsstörungen durch die Exsikkose (hyperosmolares Koma) als Mißbildungsursache in Betracht.

Die Erzeugung von Mißbildungen durch orale Antidiabetica (Sulfonylharnstoffe, Biguanide) wurde im Tierexperiment gezeigt. Eine Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus ist nicht bewiesen. Die Untersuchungen sprechen teilweise dafür, teilweise dagegen.

Die Vorstellung, daß Diabetiker teratogen wirksame Veränderungen in ihrem Genmuster aufweisen, beruht auf der Annahme, daß der Diabetes mellitus eine Erbkrankheit ist. Gegen diese Hypothese spricht die Tatsache, daß Kinder nichtdiabetischer Mütter und diabetischer Väter keine erhöhten Mißbildungsraten aufweisen.

Eine teratogene Wirkung von Insulin wurde weitgehend ausgeschlossen. Anderenfalls brächte jede insulinpflichtige Diabetikerin mißgebildete Kinder zu Welt.

- 3) Gibt es Organe, die besonders von Mißbildungen betroffen sind?

In der Literatur wurden die verschiedensten Mißbildungen beschrieben (vgl. 4.1.). Ein charakteristisches Mißbildungssyndrom ist nicht erkennbar. Man muß davon ausgehen, daß schädigende diabetesbedingte Einflüsse zu jedem Zeitpunkt der Organogenese wirksam werden können. Ob und welche Mißbildungen entstehen, hängt vom Zeitpunkt der Einwirkung der Schädigung ab, d.h. davon, welche Organe sich gerade in der "sensiblen Phase" befinden.

- 4) Kann man berechtigt von einer "Embryopathia diabetica" sprechen?

Der Ausdruck "Embryopathia diabetica" läßt ein klassisches Mißbildungssyndrom mit bekannter Ursache und charakteristischer Ausprägung - ähnlich der Rötelnembryopathie - vermuten. Das Studium der Literatur hat gezeigt, daß weder die Ursache der Fehlbildungen bekannt ist, noch ein einheitlicher Charakter der auftretenden Mißbildungen vorliegt.

- 5) Gibt es anhand der erhobenen Befunde und Daten einen hypothetischen Ansatz, das Risiko einer Mißbildung zu verringern?

Die Pathogenese der kindlichen Mißbildungen ist nicht bekannt. Man muß davon ausgehen, daß es verschiedene Mechanismen gibt, die die Organogenese beeinflussen können. Keine der beschriebenen Ursachen konnte aufgrund der erhobenen Daten und Befunde sicher widerlegt werden. Aus diesem Grunde können sich gezielte Maßnahmen zur Verhütung von Fehlbildungen nicht auf bestimmte Erscheinungen des Diabetes konzentrieren. Um das Risiko einer Mißbildung möglichst gering zu halten, muß man versuchen, die ernsthaft in Frage kommenden ursächlichen Faktoren auszu-

schalten. Dies bedeutet z.B., der Entwicklung einer Hyper- bzw. Hypoglykämie und ihren Komaformen durch eine gezielte Glucosestoffwechselüberwachung und entsprechende Therapie schon vor der geplanten Schwangerschaft entgegenzuwirken. Auf diese Weise träfe der Beginn der Gravidität auf einen ausgeglichenen Stoffwechsel, Veränderungen im Insulinbedarf könnten rechtzeitig erkannt werden. Da eine teratogene Wirkung von oralen Antidiabetica nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sind sie - abgesehen von der schlechten Steuerbarkeit - in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Die Gefäßveränderungen im Sinne einer diabetischen Zweitkomplikation sind irreversibel. Ihr Einfluß kann bei einer Gravidität nicht ausgeschaltet werden. Gleiches gilt für Veränderungen im Genmuster. Hinsichtlich dieser beiden möglichen Ursachen gilt es, ihre fehlbildungserzeugende Wirkung weiter zu erforschen.

- 6) Geben Daten und Ergebnisse einen Hinweis darauf, wie eine mögliche prospektive Studie aufgebaut werden müßte, um zur Klärung der offenen Fragen beizutragen?
Folgende Punkte müßten berücksichtigt werden:

a) Terminologie

Beim Studium der Literatur wurden Probleme der Terminologie offensichtlich. Deshalb wären verbindliche Definitionen - soweit wie möglich in Anlehnung an die WHO - erforderlich. Dies betrifft insbesondere die zentralen Begriffe:

- "Embryopathia diabetica"
- Mißbildung
- Diabetes mellitus

b) Untersuchungskollektiv

Die Untersuchungskollektive sollten nach einheitlichen Richtlinien erstellt werden. Die Anamnese der Patientinnen darf keine Faktoren aufweisen, die das Ergebnis verfälschen könnten. Hierzu zählen:

- Alter der Mutter über 40 Jahre
- Erbkrankheiten in der Anamnese
- andere teratogene Erkrankungen während der Schwangerschaft (Rötelninfektion, Toxoplasmose, Luesinfektion)
- andere teratogene Noxen während der Schwangerschaft (Medikamente, Bestrahlung, mütterlicher Sauerstoffmangel)

c) Kontrollkollektiv

Jedem Untersuchungskollektiv muß ein Kontrollkollektiv gegenübergestellt werden. Jeder Untersucher sollte sein eigenes Kontrollkollektiv erstellen bzw. Kontrollzahlen von anderen Studien nicht ungeprüft übernehmen. So kann eine Übernahme eventueller Fehler verhindert werden.

Folgende Ziele sind anzustreben:

- Kontrollkollektiv im gleichen Zeitraum erstellt, wie Untersuchungskollektiv
- gleiche Überwachungs- und Untersuchungsbedingungen wie Untersuchungskollektiv (z.B. wiederholte Blutzuckerkontrollen zum sicheren Ausschluß eines Diabetes, genaue Untersuchung der Kinder nach dem Vorhandensein von Mißbildungen).

d) Parameter, die in einer prospektiven Studie gemessen und registriert werden müssen:

- Blutglucose (3mal täglich)
- Plazentagewicht (Angiopathia diabetica?)
- Plazentamorphologie (Angiopathia diabetica?)

- Gewicht des Kindes (Angiopathia diabetica? Fetopathia diabetica?)
 - Größe des Kindes (Makrosomie?)
 - Augenhintergrund (Retinopathie?)
 - ggf. Nierenbiopsie (Nephropathie?)
 - Chromosomenanalyse der Kinder diabetischer Mütter (verändertes Genmuster?)
- e) Bei der Behandlung des Diabetes während der Schwangerschaft muß beachtet werden (vgl. 5.2.2.):
- Normoglykämische Stoffwechseleinstellung (Blutzucker zwischen 60 und 90 mg/100 ml).
 - kaloriengerechte Diät
 - Schulung der Patientin in:
 - e₁) selbständiger Blutzuckerbestimmung (Stix-Methode)
 - e₂) selbständiger Anpassung der Insulindosis an den Blutzucker
 - e₃) diätetischen Fragen
 - Kontinuität der Untersuchungsbedingungen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der Vorinsulinära war die Schwangerschaft einer Diabetikerin ein seltenes Ereignis. Durch die Normalisierung des Stoffwechsels mit Insulin ist heute die Fertilität der Diabetikerin mit der einer Stoffwechselgesunden gleichzusetzen. Die Fortschritte in der Diabetologie in den letzten 20 Jahren ermöglichten, die Zusammenhänge zwischen Stoffwechselstörung und den Auswirkungen auf die Schwangerschaft besser zu beschreiben. Während die Pathogenese einer Fetopathia diabetica bekannt ist, sind die Fragen über die Ursachen von Mißbildungen, die bei Kindern diabetischer Mütter gehäuft vorkommen, ungeklärt.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit 44 Publikationen, die in den Jahren 1960 - 1982 erschienen. Zunächst wurde das aus dem Schrifttum gewonnene Datenmaterial über Mißbildungsarten, Mißbildungsursachen, Einzel- und Kollektivuntersuchungen aufgelistet.

Die Diskussion der Literatur befaßt sich mit dem Verständnis der Begriffe "Embryopathia diabetica", "Mißbildung", "Diabetes mellitus". Im folgenden Teil wird zur Pathogenese der Mißbildungen Stellung genommen.

Der spezifizierende Begriff "Embryopathia diabetica" impliziert ein konstantes Mißbildungssyndrom bekannter Ursache. Dies liegt nicht vor. Die Mißbildungen von Kindern diabetischer Mütter sind variabel, ihre Pathogenese ungeklärt. Weiterhin wird der Begriff nicht immer von der "Fetopathia diabetica" abgegrenzt. Die Begriffe "Mißbildung" und "Diabetes mellitus" werden unterschiedlich interpretiert, was den Vergleich statistisch erhobener Ergebnisse erschwert. Als Mißbildungsursache zieht fast die Hälfte der Autoren die

mütterliche Angiopathia diabetica in Betracht. Die diabetische Gefäßschädigung betrifft auch die placentaren Gefäße. Als teratogene Noxe wird eine nachfolgende Hypoxie der Frucht diskutiert. Eine Mißbildungsentstehung durch Hypoglykämien wird sowohl befürwortet als auch abgelehnt. Fraglich bleibt, ob ein bestimmter Ausprägungsgrad vorliegen muß, um über eine Hypoxie Mißbildungen hervorzurufen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und kindlichen Mißbildungen wurde anhand tierexperimenteller und statistischer Beobachtungen aufgezeigt. Eine durch die Hyperglykämie verursachte Plazentareifungsstörung kommt neben dem hyperglykämischen Koma ursächlich in Frage. Eine teratogene Wirkung von Sulfonylharnstoffen konnte rein statistisch widerlegt werden. Es gibt jedoch Einzelbeobachtungen und Tierversuche, die diesem Ergebnis widersprechen. Bezüglich der Biguanide wird die häufig aufgetretene Lactazidose verantwortlich gemacht. Man nimmt an, daß die Disposition zum Diabetes mellitus erblich ist. Das veränderte Genmuster des Diabetikers könnte auch "Fehlinformationen" enthalten, die zu kindlichen Mißbildungen führen. Gegen diese Vermutung sprechen normale Mißbildungsraten bei Kindern stoffwechselgesunder Mütter und diabetischer Väter. Die in den Studien verwendeten Insuline von Rind und Schwein erwiesen sich als am wenigsten bedeutsam. Bei einer Mißbildungserzeugung durch therapeutische Dosen, müßte jede insulinpflichtige Diabetikerin mißgebildete Kinder zur Welt bringen. Daneben spricht ein System proteolytischer Inaktivierung in der Plazenta gegen eine Plazentapassage von Insulin.

Im Schlußteil der Arbeit werden Kriterien genannt, die beim Aufbau einer möglichen prospektiven Studie zu berücksichtigen wären. Dies sind:

- Einheitliche Terminologie der Begriffe "Embryopathia diabetica", Diabetes mellitus, Mißbildung.
- Einheitliche Richtlinien bei der Erstellung von Untersuchungs- und Kontrollkollektiven.
- Registrierung wichtiger Parameter wie: Blutglucose, Plazentagewicht und -morphologie, Größe und Gewicht des Kindes, mütterlicher Gefäßstatus.
- Richtlinien für die Diabetesbehandlung.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Amendt, P.: Neugeborene diabetischer Mütter.
Dt. Gesundh. Wes. 26 : 1751-1756 (1971)
- 2) Amendt, P., Kluge, G., Lehmann, E., Möller, D.E.,
Gödel, E.: Nachuntersuchungen von Kindern diabetischer
Mütter. I. Somatische, geistige und psychische Entwick-
lung. Dt. Gesundh. Wes. 26 : 1874-1879 (1971)
- 3) Amendt, P., Gödel, E., Amendt, U., Becker, G.: Mißbildun-
gen bei mütterlichem Diabetes mellitus unter besonderer
Berücksichtigung des kaudalen Fehlbildungssyndroms.
Zbl. Gynaek. 96 : 950-958 (1974)
- 4) Baumgarten, G.: Über die perinatale Letalität bei 559
Entbindungen diabetischer Mütter. Zschr. inn. Med. 21 :
326-330 (1960)
- 5) Comess, L.J., Bennett, P.H., M.D., B.Sc. Man, MRCP
(Lond), Burch, T.A., M.D., M.P.H., Miller, Max, M.D.,
Phoenix, Arizona: Congenital Anomalies and Diabetes in
the Pima Indians of Arizona. Diabetes 18 : 1471-1477
(1969)
- 6) Connor, E.J.: Congenital Malformations in Offspring of
Diabetic Mothers. Medical Annals of the District of
Columbia 36 : 465-467 (1967)
- 7) Drew, J.H., Abell, D.H., Beischer, N.A.: Congenital
Malformations, Abnormal Glucose Tolerance, and Estriol
Excretion in Pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. 51 : 129-132
(1978)

- 8) Dunn, P.M.: Congenital Malformations and Maternal Diabetes. *Lancet* II : 644-645 (1964)
- 9) Ebner, R.: Der pädiatrische Status der Neugeborenen diabetischer Mütter. *Gynaecologia* 161 : 116-120 (1966)
- 10) Engelhart, E.: Das Kind bei Diabetes und Schwangerschaft. *Wien. klin. Wschr.* 40 : 664-666 (1962)
- 11) Farquhar, J.W.: Prognosis for Babies Born to Diabetic Mothers in Edinburgh. *Arch. Dis. Child.* 44 : 36-47 (1969)
- 12) Farrell, P.M., Engle, M.J., Frantz, J.D., Goldmann, X.S., Kalkhoff, R., Kemnitz, J.W., Perelman, R., Stern, J.S., Susa, J.B. *Diabetes* 31 : 89-94 (1982)
- 13) Glaitke, E.: Neugeborene diabetischer Mütter. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 29 : 409-420 (1969)
- 14) Gödel, E., Glöckner, E., Amendt, P.: Diabetes mellitus. XV. Die Schwangerschaft und das Neugeborene der diabetischen Mutter. *Zschr. ärztl. Fortbild.* 21 : 1123-1129 (1965)
- 15) Golditch, M., Kirkeman, K.: The Large Fetus. Management and Outcome. *Obstetrics and Gynecology* 52 : 26-30 (1978)
- 16) Goodman, M.J.: Maternal Diabetes And Congenital Malformations Among Live Births In Hawai. *Acta diabet. lat.* 13 : 99-106 (1976)
- 17) Harworth, J.C., Dilling, L.A.: Effect of abnormal glucose tolerance in pregnancy on infant mortality rate and morbidity. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 122 : 555-560 (1975)

- 18) Heese, H. de van: The Infant of the Diabetic Mother.
S. Afr. med. J. 46 : 474-476 (1972)
- 19) Kitzmiller, J.M., Clokerty, J.P., Younger, M.D.,
Tabatabaïi, A., Rothchild, S.B., Sosenko, J., Epstein,
M.F., Singh, Sh., Neff, R.K.: Diabetic pregnancy and
perinatal morbidity. Am. J. Obstet. Gynecol. 131 :
560-578 (1978)
- 20) Koller, O: Diabetes and Pregnancy.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 32 : 80-103 (1953)
- 21) Kuçera, J., Lenz, W., Maier, W.: Mißbildungen der Beine
und der kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer
Mütter. Dtsch med. Wschr. 90 : 901-905 (1965)
- 22) Lehmann, G.W., Kunze, P., Anders, B.: Das Syndrom der
kaudalen Dysplasie als diabetische Embryopathie. Paedia-
trie und Grenzgebiete 14 : 39-42 (1975)
- 23) Malins, J.: Fetal Anomalies Related to Carbohydrate
Metabolism: The Epidemiological Approach. In: H.W.
Sutherland, J.M. Stowers : Carbohydrate Metabolism in
Pregnancy and the Newborn. 229-246, Springer Verlag,
Heidelberg (1979)
- 24) Mayer, J.B.: Die Embryopathia diabetica. Z. Kinderheilk.
71 : 183 (1952)
- 25) Mayer, J.B.: Der Einfluß des mütterlichen Diabetes auf
das werdende Kind. Die diabetogenen Embryopathien.
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 34 : 470-489 (1964)

- 26) Mayer, J.B., Camara, J.J.R.: Die Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellaage der Mutter auf das werdende Kind. Dtsch med. Wschr. 89 : 974-983 (1964)
- 27) Mayer, J.B.: Enzephalopathien bei Kindern diabetischer Mütter (Embryopathia diabetica). Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 21 : 126-128 (1965)
- 28) Mayer, J.B., Schiefer, J., Kneip, R.: Diabetische Stoffwechselstörungen bei Schwangeren als Ursache von Enzephalopathien beim Kind. Münch. med. Wschr. 109 : 2405-2407 (1967)
- 29) Navarrete, V.N., Torres, J.H., Rivera, J.R., Shor V.P., Grácia, P.M.: Maternal Carbohydrate Disorder and Congenital Malformations. Diabetes 16 : 127-130 (1967)
- 30) Navarrete, V.N., Rojas, C.E., Alger, C.R., Paniagna H.E. Lancet II : 993 (1970)
- 31) Otto, H.: Diabetes mellitus und Gravidität. Hippokrates 37 : 887-893 (1966)
- 32) Passarge, E.: Congenital Malformations and Maternal Diabetes. Lancet I : 324 - 325 (1965)
- 33) Pedersen, L.M., Tygstrup, J., Pedersen J.: Congenital Malformations In Newborn Infants of Diabetic Women. Correlation with Maternal Diabetic Vascular Complications. Lancet I : 1124 -1126 (1964)
- 34) Pedersen, J.: Congenital malformations in Newborns of Diabetic Mothers. In: H.W. Sutherland, J.M. Stowers: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn, 264-276, Springer Verlag, Heidelberg (1979)

- 35) Pettersson, F., Olding, L., Gustavson, K.H.: Multiple Severe Malformations In a Child of a Diabetic Mother treated with Insulin and Dibein during Pregnancy. Acta Obstet.Gynec. Scand. 49 : 385-387 (1970)
- 36) Plotz, E.J., Lang, N., Hausmann, M., Hinckers, H-J., Garstka, G., Niesen, M., Bellmann, O.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Gynäkologe 11 : 67-77 (1978)
- 37) Reid, R.A.: Diabetes and Congenital Anomalities. Lancet II : 1030 - 1031 (1970)
- 38) Ruziczka, O.: Diabetes und Schwangerschaft. Wien. klin. Wschr. 81 : 16-17 (1969)
- 39) Simpson, L.: Genetics of Diabetes Mellitus and Anomalies in Offspring of Diabetic Mothers. In: J.R. Merkatz, P.A.J. Adam: The Diabetic Pregnancy. A Perinatal Perspective. Grune and Stratton, 235-247 (1979)
- 40) Soler, N.G., Walsh, C.H., Malins, J.M.: Congenital Malformations in Infants of Diabetic Mothers. Quaterly Journal of Medicine 178 : 303 - 313 (1976)
- 41) Stevens, D., Schreiner, R.: Infants of Diabetic Mothers. J. Ind. Stat. Med. Assoc. 71 : 409-410 (1978)
- 42) Teuscher, A.: Diabetes and Congenital Malformations. Lancet I : 243 (1971)
- 43) Watson, Ch.: A Follow-up Study of Children Born to Diabetic Mothers, with Particular Reference to Pregnancy of Congenital abnormalities. Arch. Dis. Child. 43 : 746-747 (1968)

- 44) Willi, H.: Einfluss des mütterlichen Diabetes auf das Kind. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 21 : 110-116 (1965)
- 45) Willi, H.: Kinder diabetischer Mütter. Gynaecologia 159 : 234-249 (1965)
- 46) Willi, H.: Kinder zuckerkranker Mütter. Praxis (Bern) 55 : 1368-1371 (1966)
- 47) Wilson, J.S.P., Vallance-Owen, J.: Congenital Deformities and Insulin Antagonism. Lancet II : 940 - 941 (1966)
- 48) Worm, M.: Die Embryopathia diabetica. In : Diabetes mellitus und Schwangerschaft. 246-264, Akademie - Verlag, Berlin (1959)

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- 49) Becker, V., Schiebler, Th.H., Kubli, F.: Die Plazenta des Menschen, Thieme Verlag, Stuttgart, N.Y. (1981)
- 50) Bennewitz, H.G.: De diabete mellito, graviditatis, symptomate. Berolini (1824)
- 51) Fishbein, Morris, M.D.: Birth Defects, J.B. Lippincott Company, Philadelphia and Montreal (1963)
- 52) Fülgraff, G., Palm, D.: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Fischer Verlag, Stuttgart, N.Y. (1979)
- 53) Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer Verlag, Stuttgart, N.Y. (1977)

- 54) Harnack, G.-A.: Kinderheilkunde. Springer Verlag (1980)
- 55) Heisig, N.: Diabetes und Schwangerschaft. Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
- 56) Horky, Z.: Reifungsstörungen der Plazenta bei Diabetes mellitus. Zbl. Gynaek. 45 : 1555-1564 (1968)
- 57) Hulst, S.G.Th.: Insulin, Proceedings of the Nordisk Symposium held in The Hague, March 1978. Bunge Scientific Publications, Utrecht (1978)
- 58) Käser, O., Friedberg, V., Ober, K.G., Thomsen, K., Zander, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Band II, Teil 1, Thieme Verlag, Stuttgart, N.Y. (1981)
- 59) Kloos, K., Vogel, M.: Pathologie der Perinatalperiode. Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
- 60) Martius, G.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
- 61) Mehnert, H., Schöffling, K.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
- 62) Muck, B.R.: Zur Betreuung der schwangeren Diabetikerin. Klinikarzt 6 : 959-962 (1977)
- 63) Muck, B.R.: Zur Problematik des sogenannten Gestationsdiabetes. In: Perinatale Medizin, Band VI, 7. Deutscher Kongreß f. perinatale Medizin, Hersg. J.W. Dudenhausen, E. Saling, E. Schmidt, Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
- 64) Muck, B.R., Becker, V.: Plazentabefunde bei Diabetikerinnen (In Vorbereitung)

- 65) Schmidt - Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Schattauer Verlag, Stuttgart, N.Y. (1979)

- 66) Siegenthaler, W., Hegglin, M.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

- 67) Wellhöner, H.-H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y. (1976)

Herrn Professor B. R. M U C K gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seinen wertvollen Rat bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 4. März 1956 wurde ich als drittes von vier Kindern des Facharztes für Gynäkologie und Geburtshilfe Prof. Dr. med. Johannes Thomas und seiner Ehefrau Luise Thomas, geb. Diem in Erlangen geboren.

Von 1962 - 1965 besuchte ich die Volksschule, zunächst in Erlangen, anschließend in Mülheim a. d. Ruhr.

Von 1965 - 1974 besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium, Luisenschule in Mülheim a. d. Ruhr.

Nach dem Abitur studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg Chemie und Biologie und begann 1976 das Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg. Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung im März 1978 setzte ich das Studium an der Universität Düsseldorf fort, wo ich im März 1979 die 1. Ärztliche Prüfung ablegte. Danach wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im April 1982 absolvierte ich dort nach 12 Fachsemestern die 3. Ärztliche Prüfung.

Seit August 1982 bin ich wissenschaftliche Assistentin an der I. Universitäts - Frauenklinik in München.

Im Oktober 1983 heiratete ich den Rechtsanwalt Raimund Minderer.

